А. В. ПАЛЛАДИН

ВОПРОСЫ БИОХИМИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

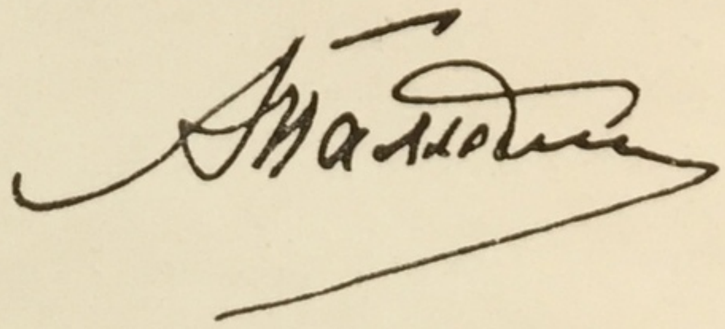
АКАДЕМИЯ НАУК
УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО „НАУКОВА ДУМКА“

В книге на основании исследований автора, а также других советских и зарубежных ученых освещены основные вопросы биохимии нервной системы и ее высшего отдела — головного мозга. Приведены данные по изучению химического строения и обмена веществ в разных отделах центральной и периферической нервной системы, связи химических процессов с функцией головного мозга и биохимическая характеристика функционально разных отделов нервной системы. Особое внимание уделено белкам нервной системы, биохимической расшифровке процессов возбуждения и торможения, освещены также результаты изучения ферментов нервной системы, их локализации в функционально разных отделах головного мозга и в его внутриклеточных структурах; данные по использованию для изучения обмена веществ в нервной системе радиоактивных изотопов и т. д.

Рассчитана на биохимиков, физиологов, врачей и специалистов разных областей биологии.

При виявленні дефектів у поліграфічному виконанні книги, покупець має право обміняти даний примірник в Книготорзі (незалежно від часу і місця його покупки). У випадку відсутності вірного примірника для заміни Книготорг повинен повернути покупцеві номінальну вартість даного примірника.



Академик
А. В. ПАЛЛАДИН

Вопросы биохимии нервной системы

КИЕВ — 1965

5А2.2
П14

ПРЕДИСЛОВ

В настоящее изда
просам биохимии нер
собой пересмотренные
лал на биохимических
ветском Союзе, так и з
больших обзоров отеч
освещаются вопросы об
ловном мозге, и его из
ниях и под влиянием
шестая статьи, посвящ
нервной системе; втора
ваний в области биохи
рассматриваются более
так, одна статья посвя
нально и морфологичес
гой излагаются результ
биохимии головного моз
зовании для изучения х
вотных, о результатах и
ткани головного мозга
торые разделяются белк
агар-агаре, об использов
кономерностей обмена
ших отделов головного
ность. Основное место в
и его учеников и сотру
стемы Института биохи

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 5

Обмен веществ в головном мозге при различных функциональных состояниях 7

Итоги и задачи исследований в области биохимии нервной системы 41

Биохимия головного мозга 59

Биохимическая характеристика функционально различных отделов нервной системы 87

Радиоактивные изотопы в биохимии нервной системы . . 103

Белки нервной системы, их обмен и роль в нервной деятельности 123

Обмен веществ в головном мозге при зимней спячке . . 149

Локализация некоторых ферментов во внутриклеточных структурах головного мозга и в электрофоретических белковых фракциях 157

Биохимия головного мозга и психохимия 169

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее издание включены статьи, посвященные различным вопросам биохимии нервной системы. Большинство из них представляют собой пересмотренные и дополненные научные доклады, которые я делал на биохимических съездах, конференциях и симпозиумах как в Советском Союзе, так и за рубежом. В одних статьях, имеющих характер больших обзоров отечественных и зарубежных исследований, широко освещаются вопросы обмена веществ в нервной системе, особенно в головном мозге, и его изменений при различных функциональных состояниях и под влиянием разных воздействий. Таковы первая, третья и шестая статьи, посвященные специально белкам и белковому обмену в нервной системе; вторая статья посвящена в основном задачам исследований в области биохимии нервной системы и их путям. В остальных рассматриваются более частные вопросы биохимии нервной системы: так, одна статья посвящена биохимической характеристике функционально и морфологически различных отделов нервной системы; в другой излагаются результаты исследований по применению для изучения биохимии головного мозга радиоизотопов; далее идут статьи об использовании для изучения химизма нервной деятельности зимнеспящих животных, о результатах изучения ферментов в субклеточных структурах ткани головного мозга и их локализации в белковых фракциях, на которые разделяются белки мозга с помощью метода электрофореза на агар-агаре, об использовании нейротропных средств для выяснения закономерностей обмена веществ, лежащих в основе деятельности высших отделов головного мозга, с которыми связана психическая деятельность. Основное место во всех статьях посвящено исследованиям автора и его учеников и сотрудников по лаборатории биохимии нервной системы Института биохимии Академии наук УССР.

Академик А. В. ПАЛЛАДИН

Обмен веществ в головном мо при различных функциональн

Основным пол
представление о
низма, неразрывно
яющей на его сост
циональных свойс
логенезе.

«...Животный о
ляет крайне сложн
го ряда частей, свя
ного комплекса с о
в равновесии» [1].

У высших жив
организма и его вз
регулируются и о
и ее наиболее мол
ного мозга. По это
тельность нервной

[1] Переработанная
№ 10, стр. 37—62).

Обмен веществ в головном мозге при различных функциональных состояниях [1]

Основным положением павловской физиологии является представление о целостности и пластичности животного организма, неразрывно связанного с изменяющейся средой, влияющей на его состояние, на развитие и изменение его функциональных свойств и форм как в онтогенезе, так и в филогенезе.

«...Животный организм,— писал И. П. Павлов,— представляет крайне сложную систему, состоящую из почти бесконечного ряда частей, связанных как друг с другом, так и в виде единого комплекса с окружающей природой и находящихся с ней в равновесии» [1].

У высших животных, и особенно у человека, целостность организма и его взаимодействия с внешней и внутренней средой регулируются и организуются центральной нервной системой и ее наиболее молодой филогенетически частью — корой головного мозга. По этому поводу И. П. Павлов говорил, что деятельность нервной системы направлена, с одной стороны, на

[1] Переработанная статья из «Вестника Академии наук СССР» (1952, № 10, стр. 37—62).

объединение, интеграцию работы всех частей организма, с другой — на связь организма с окружающей средой, на уравновешивание систем организма с внешними условиями.

Представление И. П. Павлова о том, что головной мозг «держит в своем ведении все процессы, происходящие в теле», подтверждает мысль Ф. Энгельса, что существенным признаком позвоночных служит «группировка всего тела вокруг нервной системы», которая «завладевает всем телом и организует его сообразно своим потребностям» [2].

Любой процесс в целостном организме, начиная от явлений тканевого обмена и кончая сложнейшими формами деятельности (психическими процессами), осуществляется при участии коры головного мозга.

Для понимания нервной деятельности исключительное значение имеет изучение физико-химических процессов,— иначе говоря процессов обмена веществ, происходящих в головном мозге. «Едва ли можно оспаривать,— подчеркивал И. П. Павлов,— что настоящую теорию всех нервных явлений даст нам только изучение физико-химического процесса, происходящего в нервной ткани, и фазы которого дадут нам полное объяснение всех внешних проявлений нервной деятельности, их последовательности и связи» [3].

И. П. Павлов неоднократно указывал, что расшифровка процессов возбуждения и торможения, характеризующих нервную деятельность, зависит в значительной степени от изучения физики и химии нервной системы. Из этого ясно видно, насколько важно изучение биохимии нервной системы, в частности головного мозга,— изучение обмена веществ нервной системы в связи с ее различным функциональным состоянием и различным состоянием организма в зависимости от условий внешней и внутренней среды. Задача заключается в том, чтобы вскрыть роль обмена в данной функции нервной системы и воздействие состояния обмена на ее функциональные способности.

Выяснение закономерностей обмена веществ в головном мозге и в его высшем отделе — коре должно способствовать решению следующей, особенно важной, хотя пока еще трудно разрешимой, задачи — биохимической расшифровке тех путей и приспособлений, при помощи которых осуществляется регуляция физиологических функций отдельных частей и целостного организма, биохимической расшифровке конкретных путей воздействия нервной системы на процессы обмена веществ, лежащие в основе тех или иных физиологических функций.

Изучение обмена веществ в его взаимосвязях с функциональной деятельностью, с нервной регуляцией и с условиями внешней и внутренней среды организма является основной проблемой павловской функциональной биохимии.

В основе современного материалистического представления об обмене веществ как основе всех жизненных процессов лежат известные положения Ф. Энгельса: «Жизнь — это способ существования белковых тел, существенным моментом которого является *постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой,* причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь...» [4].

В течение ряда лет я с моими учениками и сотрудниками изучал в Институте биохимии Академии наук Украинской ССР вопросы биохимии нервной системы, в частности головного мозга, в связи с его функциональным состоянием и влиянием различных условий.

В этих исследованиях мы имели в виду «выяснить, существуют ли отличия в химическом строении отдельных участков головного мозга, выполняющих различные функции, изменяется ли состав отдельных участков в связи с развитием функций или в связи с функциональными особенностями у различных животных, с тем, чтобы установить наличие связи между особенностями в деятельности отдельных участков головного мозга и их химическим строением, или наличием в их составе определенных веществ. Мы ставили себе задачей выяснить, как изменяются процессы обмена веществ в отдельных частях головного мозга при изменениях в деятельности этих частей, наступающих под влиянием тех или иных факторов; наконец, мы имели в виду установить, протекают ли процессы обмена веществ в ткани головного мозга (например, процессы превращения углеводов) так же, т. е. по тому же пути, как и в других тканях (например, в мышечной ткани), или в головном мозгу пути обмена веществ иные» [5].

Прежде всего мы обратили внимание на белковые вещества и на их превращения в ткани головного мозга в связи с его функцией. Впервые с исчерпывающей ясностью указал на значение белковых тел для явлений жизни Ф. Энгельс:

«Повсюду, где мы встречаем жизнь, мы находим, что она связана с каким-либо белковым телом, и повсюду, где мы встречаем какое-либо белковое тело, которое не находится в процессе разложения, мы без исключения встречаем и явления жизни» [6].

В центральной нервной системе белкам, несомненно, принадлежит важная роль. Уже А. Я. Данилевский придавал особое значение белкам в обмене мозга. В своей статье «Фосфористые белки мозга», напечатанной в 1891 г., он писал: «Современная биологическая химия твердо установила факт, что в жизнедеятельности клеточных элементов главную роль играют белковые вещества. Жизнь со всеми ее проявлениями находит-

ся главным образом в зависимости от присутствия этих белковых форм и от их нормальных качеств. Хотя и другие органические составные части небелкового характера могут играть роль в жизни клетки, но возможность ее биологических отправлений связана почти исключительно с присутствием известных белковых форм» [7].

Исследования ряда наших ученых (Д. Петровский, Б. Словцов, А. Ленц) показали, что различные отделы нервной системы отличаются различным содержанием в них белковых (азотистых) веществ и липоидов. Отделы центральной нервной системы с более сложной функцией содержат большее количество белков. Например, по данным Д. Петровского (1873), в сером веществе головного мозга содержится 55,3% белков, а в белом — только 24,7%. А. Ленц (1919) нашел в сером веществе головного мозга 42,2% белков, а в сером веществе подкорковых узлов — 39%. Б. Словцов и А. Георгиевская (1922) обнаружили, что в спинном мозге содержится 31% белков, а в седалищном нерве — 29, в белом веществе полушарий головного мозга — 33, а в коре больших полушарий — 51% белков. Одним словом, уже эти данные показывали, что больше всего белков содержится в сером веществе, т. е. в коре головного мозга; дальше идет белое вещество головного мозга, затем спинной мозг и меньше всего белков содержится в периферических нервах. Это с несомненностью говорит о важной роли белков в центральной нервной системе.

В такой же последовательности меняется и содержание воды в этих отделах нервной системы. Содержание же липоидов меняется в обратном направлении: больше всего их содержится в периферических нервах, затем идет спинной мозг и на последнем месте — головной мозг, причем в его белом веществе, построенном из нервных волокон, содержится липоидов больше, чем в сером веществе (в коре), состоящем в основном из нервных клеток.

Изучая химический состав различных отделов нервной системы, мы прежде всего исследовали в разных отделах головного мозга ряда животных (коров, собак, кроликов, крыс, морских свинок, голубей, ящериц) содержание белков и воды, а также креатина — азотистого вещества, играющего важную роль в мышцах. Мы нашли [8], что распределение белков, креатина и воды в разных отделах головного мозга филогенетически различных животных дает принципиально одинаковую картину: белков и воды больше всего в сером веществе полушарий, затем идет мозжечок и на последнем месте — белое вещество полушарий; креатина содержится больше всего в мозжечке, меньше в коре больших полушарий, еще меньше в белом веществе больших полушарий и в мозолистом теле.

Такие различия в содержании белков, креатина и воды в разных отделах головного мозга проявляются не у всех животных в одинаковой степени: ярче всего они выражены у млекопитающих, т. е. у животных с наиболее развитой центральной нервной системой; у птиц же — с менее дифференцированной нервной системой — эти различия сглаживаются.

В распределении белковых веществ и креатина в головном мозге разных животных имеются определенные характерные закономерности. Креатина, например, больше всего в головном мозге лягушки; дальше идут ящерицы, затем птицы, крысы, морские свинки, собаки, кошки и коровы. Следовательно, содержание креатина в мозге филогенетически различных животных постепенно уменьшается — от лягушек до коров (из этого ряда выпадают рыбы).

Чтобы подтвердить выводы о связи между сложностью функции и богатством белковыми веществами, мы изучали химический состав разных отделов центральной нервной системы, одинаковых или близких по гистологическому строению, но различных в функциональном и филогенетическом отношении.

Мы исследовали серое вещество коры больших полушарий, подкорковых узлов, мозжечка и спинного мозга. Серое вещество всех этих отделов построено из нервных клеток, т. е. гистологически эти отделы близки. Вместе с тем они различны как в функциональном, так и в филогенетическом, или эволюционном, отношении.

Изучение структуры этих участков серого вещества показало [9], что их химическое строение различно. Оказалось, что филогенетически наиболее молодой, т. е. развившийся на более поздних этапах эволюции, и функционально наиболее сложный отдел серого вещества, а именно серое вещество больших полушарий головного мозга, содержит больше всего белковых веществ. Меньше их оказалось в сером веществе коры мозжечка и в сером веществе подкорковых узлов и еще меньше — в сером веществе спинного мозга.

Следует отметить, что распределение липоидов дало другую картину: наиболее богат фосфатидами и холестерином филогенетически наиболее старый и функционально наименее сложный отдел серого вещества, а именно серое вещество спинного мозга; серое вещество коры больших полушарий беднее всего и фосфатидами и холестерином.

Эти исследования говорят о важной роли белковых веществ в центральной нервной системе, ибо богаче всего ими оказывается функционально самый сложный отдел (и филогенетически самый молодой), а именно кора больших полушарий. С другой стороны, они говорят о том, что липоиды — это вещества, не характерные для высокодифференцированных отделов центральной нервной системы и не связанные со спе-

цифической функцией наиболее сложных отделов головного мозга. Между тем раньше, когда исследовался весь головной или весь спинной мозг и находили, что мозговая ткань содержит липоидов больше, чем любая другая ткань, думали, что именно липоиды являются веществами, характерными для нервной ткани и специфически связанными с функцией высших отделов головного мозга.

Вегетативная нервная система (ее узлы) по своему химическому составу отлична от центральной нервной системы; вместе с тем периферические узлы симпатической и парасимпатической нервной системы, различные функционально, не сходны и по своей химической структуре.

Изучение химического состава спинномозговых узлов, некоторых отделов вегетативной нервной системы (периферических узлов и симпатического ствола), а также проводящих путей периферической нервной системы показало [10], что и здесь филогенетически наиболее молодые отделы оказываются наиболее богатыми азотистыми веществами и водой, а именно: филогенетически наиболее старый отдел — периферические нервы — наименее богат белками; более молодой — корешки спинного мозга — богаче и белками и холестерином; самый молодой отдел — симпатический ствол, состоящий главным образом из безмякотных волокон,— наиболее богат белковыми веществами. Филогенетически наиболее старые из нервных узлов — спинномозговые узлы — содержат наибольшее количество холестерина, лецитина и кефалина; в остальном они подобны узлам вегетативной нервной системы.

Эти исследования, кроме того, показали, что периферические нервы, которые анатомически являются продолжением передних и задних корешков спинного мозга, по химическому составу отличаются от тех и других. В то же время осевые цилиндры нервов, являющиеся отростками нервных клеток, имеют химическое строение иное, чем нервные клетки: всюду изменения функций оказываются связанными с изменениями в химической структуре.

Химический состав как целого мозга, так и отдельных его частей изменяется не только при филогенетическом развитии, о чем говорят результаты изучения химического состава головного мозга животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития, но также и во время эмбрионального развития. Наши исследования [11] показали, что во время эмбрионального развития изменяется содержание азотистых веществ, креатина и воды как в целом головном мозге, так и в отдельных его частях, причем содержание вышеуказанных веществ постепенно уменьшается: у одних животных, как например у коров, содержание этих веществ в мозгу достигает уровня, характерного для мозга взрослых животных, уже на седьмом

месяце эмбрионального развития; у других животных, как например у кроликов и морских свинок, состав головного мозга продолжает изменяться и в течение первого месяца после рождения, достигая только в конце его уровня, характерного для мозга взрослых животных.

При исследовании мозга эмбрионов коров мы нашли, что его различные отделы отличаются своим составом уже начиная с третьего месяца эмбрионального развития; так, например, было обнаружено, что уже в это время креатина оказалось больше всего в мозжечке, а в стволе мозга было меньше всего, по сравнению с другими отделами, белков и воды. Изучить состав разных отделов мозга эмбрионов более раннего возраста не было возможности.

Эти данные опровергают господствовавшее мнение об отсутствии различий в составе отдельных участков головного мозга до миелинизации, иначе говоря, до последних этапов эмбрионального развития, или даже до рождения. На самом деле различные отделы головного мозга эмбрионов имеют различное химическое строение и еще задолго до миелинизации.

Связь между изменениями функционального состояния головного мозга и протекающими в нем биохимическими процессами подтвердили также наши исследования влияния авитаминозов. При отсутствии в пище голубей витамина B_1 изменения в содержании креатина в головном мозге наступали только в том случае, если в результате полиневрита возникали характерные расстройства функций нервной системы; чем сильнее были функциональные расстройства нервной деятельности, тем больше поднималось содержание креатина. Вследствие этого расстройство креатинового обмена в головном мозге оказывалось наиболее резким при спастической (судорожной) форме полиневрита [12]. Другой авитаминоз — экспериментальная цынга, или скорбут, не вызывает таких изменений в деятельности нервной системы, какие наблюдаются при полиневрите; в соответствии с этим при цынге не наблюдается изменений в содержании или в обмене креатина в головном мозге [13]. Таким образом, креатиновый обмен в головном мозге нарушается при авитаминозах только тогда, когда авитаминоз сопровождается расстройствами в деятельности головного мозга, когда центральная нервная система приходит в состояние возбуждения.

Обмен белковых веществ в головном мозге при голодании изменяется, причем процессы их распада в сером веществе больших полушарий уменьшаются, а в белом веществе — увеличиваются [14]. Мозговая ткань при голодании обогащается креатином. Одновременно мозг обогащается водой, что и обусловливает неизменяемость его веса, а это и приводило прежних исследователей к ошибочному мнению, что при голодании

обмен веществ в головном мозге не меняется. Кроме изменений в белковом и вообще в азотистом обмене в головном мозге при голодании происходит нарушение углеводного и липоидного обмена.

Обмен креатина в головном мозге находится в зависимости также от таких условий внешней среды, как время года. Опыты с голубями показали, что весной и осенью содержание креатина в их мозге было различно. Вместе с тем мы нашли, что в мозге голубей, убитых в марте или в начале апреля, было больше воды и процессы распада белковых веществ шли интенсивнее, чем в июне.

Подобные данные были получены при опытах с кроликами. У них осенью в головном мозге было больше креатина, чем весной. Такие же различия в составе мозга мы наблюдали и у эмбрионов кроликов: в их мозге осенью мы находили больше креатина, чем весной; неодинаково было и содержание воды [15].

Во всех этих исследованиях определялось общее количество белковых веществ в разных отделах головного мозга. Можно было, однако, думать, что в функционально различных частях центральной нервной системы содержатся различные белковые вещества, специфические для данного отдела. Это выдвигало вопрос о фракционировании белков мозга, об изучении отдельных белковых веществ, содержащихся в его ткани.

Впервые отдельные фракции белков (альбумин и глобулин) были выделены из мозга Д. Петровским в 1873 г. Много внимания изучению белков головного мозга уделял А. Я. Данилевский, справедливо считавший, как было сказано выше, что белкам принадлежит важная роль в деятельности нервной системы. Им была впервые разработана схема фракционирования белков головного мозга. А. Я. Данилевский выделил из мозговой ткани нейроглобулин (1919) и показал, что в его состав входит фосфор. Далее он выделил нейростромин (1919). Разработанная А. Я. Данилевским схема фракционирования белков головного мозга была использована им и другими русскими учеными (Н. Шкарин, А. Ленц и др.) для изучения содержания нейроглобулина и нейростромина в функционально различных отделах головного мозга человека и в мозге разных животных различного возраста.

При всем том вопрос о белках мозговой ткани остается недостаточно изученным до сих пор. Это объясняется, вероятно, трудностью и сложностью исследований: белки нервной ткани связаны преимущественно с липоидами, образуя сложные липопротеиновые комплексы; они, кроме того, являются исключительно неустойчивыми коллоидами.

Поставив себе целью выяснить вопрос о белковом составе различных отделов головного мозга, мы решили прежде всего

разделить извлекаемые из мозговой ткани белки на небольшое число фракций, применяя при этом те методы, которые в наименьшей мере подвергают белки денатурации и одновременно удаляют липоиды.

Применяя последовательно экстрагирование ткани головного мозга водой, 4,5%-ным раствором хлористого калия при pH 9,1 и 0,1-н. раствором едкого натра, мы получили [16] как из серого, так и из белого вещества три фракции белковых веществ, которые отличались изоэлектрическими точками. Так как при соблюдении одинаковой последовательности и одинаковых условий экстрагирования количество белковых веществ, входящих в ту или иную фракцию, было постоянным, то мы могли говорить о том, что каждая фракция содержала определенные, до известной степени «индивидуальные» белки.

Наши исследования показали, что белки различных фракций содержатся в сером и белом веществе головного мозга не в одинаковых количествах, т. е. что белое и серое вещество головного мозга имеют различный белковый состав.

Как можно видеть из табл. 1, белки водной фракции составляют в белом веществе более 19% всех азотистых веществ, а в

Таблица 1

Содержание отдельных белковых фракций в белом и сером веществе мозга

Белковая фракция	Белковый азот, % к общему азоту	
	Белое вещество	Серое вещество
Извлекаемая водой (смесь альбуминов и глобулинов)	19,6	31,0
Извлекаемая 4,5%-ным KCl (pH=9,1)	23,6	28,3
Извлекаемая 0,1-н. NaOH . .	34,7	36,3
Нерастворимый остаток . . .	22,0	5,0

сером веществе — 30%. Таким образом, серое вещество оказывается богаче белками, растворимыми в воде (т. е. альбуминами, с небольшой, возможно, примесью глобулина), по сравнению с белым веществом. Белки, извлекаемые раствором хлористого калия и едкого натра, содержатся в белом и сером веществе почти в одинаковых количествах. Однако серое и белое вещество резко отличаются друг от друга по содержанию в них белковых веществ, не извлекаемых всеми указанными выше растворителями и остающихся в виде нерастворимого остатка после окончания извлечения; эта белковая фракция в сером веществе

составляет около 5% всего белкового азота, а в белом веществе — 22%.

Таким образом, мы нашли, что серое и белое вещество головного мозга отличаются друг от друга не только общим количеством содержащихся в них белков, но и качеством белковых веществ, т. е. соотношением отдельных белковых фракций: в сером веществе больше водорастворимых белков и меньше неизвлекаемого белкового остатка, чем в белом веществе.

После того как было показано [17], что миозин мышц наделен аденозинтрифосфатазной активностью, в этом направлении стали изучать «структурные» белки других тканей. Они были выделены также из головного мозга [18], причем удалось выявить их способность расщеплять аденозинтрифосфорную кислоту.

Однако ввиду того, что «структурные» белки ряда тканей (почек, печени и др.), как было показано, представляют собой смесь ядерных и цитоплазматических нуклепротеидов и их аденозинтрифосфатазная активность не может служить критерием их однородности, мы сочли необходимым подвергнуть детальному изучению «структурный» белок мозга в отношении его химического состава и ферментативной активности. Нам удалось выяснить, что «структурный» белок мозга представляет собой образующийся при выделении артефакт — смесь или соединение дезоксирибонуклеопротеида ядер, рибозонуклеиновой кислоты или рибозонуклеопротеида цитоплазмы и ядер, ряда адсорбированных ферментных белков и ряда связанных с белками липоидов. Аденозинтрифосфатазная активность для него не более характерна, чем активность других ферментов (альдолазы, амилазы, фосфатазы, дегидразы янтарной кислоты).

Очевидно, ни количество этого белка, представляющего собой смесь цитоплазматических и ядерных нуклеопротеидов в комплексе с другими белками, в мозге, ни ферментативная активность его не могут служить предметом исследования при различных функциональных состояниях нервной системы [19]. Для изучения белков мозга надо выделять их не из всей ткани, а из изолированных морфологических ее элементов. А детальное изучение белков мозговой ткани необходимо, ибо белкам принадлежит важная роль в деятельности нервной системы; в частности, необходимо изучение рибозонуклеопротеидов.

Значение рибозонуклеиновой кислоты и рибозонуклеопротеида для организма животных, в том числе и для нервной системы, изучалось не раз. В частности, было показано, что в нервных клетках как после усиленной деятельности, так и после перерезки соответствующих аксонов, содержание рибозонуклеиновой кислоты резко уменьшается. Ее содержание изменяется также при регенерации нерва (Хиден, Бодиан). Однако эти исследования выполнялись микроскопическим методом. Биохими-

ческие исследования рибозонуклеопротеида нервной системы до сих пор не проводились. Между тем не может быть сомнений в необходимости изучения белков и других веществ, связанных с рибозонуклеиновой кислотой в нервной ткани.

Нам удалось выделить рибозонуклеопротеид из серого вещества головного мозга и изучить некоторые его свойства [20]. Это открыло возможности дальнейшего изучения связи между физиологической деятельностью нервной системы и обменом рибозонуклеопротеида. Оказалось, что этот цитоплазматический рибозонуклеопротеид является истинным нуклеопротеидом с прочной связью между рибозонуклеиновой кислотой и белком и с отношением N : P = 8. Белок этого нуклеопротеида является липопротеидом; в нем много аминокислот — аргинина, триптофана и тирозина.

Мы определили его содержание у крыс, кроликов и коров как в больших полушариях мозга, так и в коре больших полушарий. Некоторые результаты этих исследований видны из табл. 2.

В мозговой ткани кроме цитоплазматического рибозонуклеопротеида, растворимого в физиологическом растворе, содержится нерастворимый нуклеопротеид, являющийся нуклеопротеидом ядер. Для изучения этого ядерного нуклеопротеида необходимо было прежде всего выделить ядра мозга, а уже из них извлечь этот белок.

Нам удалось при помощи соответствующего метода [21], основанного на разделении цитоплазмы и ядер в растворах

Таблица 2

Содержание растворимого цитоплазматического рибозонуклеопротеида в головном мозге крыс и кроликов
(в % свежего мозга)

Объект исследования	Растворимый рибозонуклеопротеид		Фосфор рибозонуклеопротеида, % всего фосфора	Азот рибозонуклеопротеида, % всего азота
	Фосфор, %	Азот, %		
Большие полушария мозга крыс				
В среднем	0,0074	0,057	18,0	3,7
Пределы колебаний . .	0,0072—0,0076	0,055—0,060	17,2—18,8	3,6—3,8
Кора мозга крыс				
В среднем	0,016	0,136	36,7	8,4
Пределы колебаний . .	0,015—0,017	0,123—0,152	35,5—39,0	7,0—9,8
Кора мозга кроликов				
В среднем	0,013	0,10	29,0	6,6
Пределы колебаний . .	0,010—0,018	0,084—0,146	24,2—34,3	4,9—9,1

определенного удельного веса, выделить ядра из серого и белого вещества полушарий головного мозга коров и ядра из целого мозга собак. Из 100 *г* серого вещества удается выделить 200 *мг* ядер; из белого вещества выход меньший.

Исследование ядер серого и белого вещества мозга коров показало, что в них нуклеиновые кислоты составляют 21—44% всех органических веществ. В составе этих нуклеиновых кислот в ядрах мозга коров рибозонуклеиновой кислоты содержится 20—30%, а дезоксирибонуклеиновой кислоты — 70—80%; в ядрах мозга собаки рибозонуклеиновой кислоты несколько меньше (10—15%).

В ядрах клеток других тканей рибозонуклеиновой кислоты содержится значительно меньше, чем в ядрах серого и белого вещества головного мозга (особенно коров — см. табл. 3).

Таблица 3

Химический состав ядер головного мозга после извлечения липоидов
(в % веса, рассчитанного из нуклеиновых кислот и белка, условно содержащего 16% азота)

№ опыта	Животное	Откуда получены ядра	Общий фосфор	N : P	ДРНК, %	РНК, %	ДРНК / РНК	Фосфор «фосфопротеинов», %	Белок, %
2	Корова	Из серого вещества полушарий . . .	3,25	5,0	21,5	11,0	1,9	0,091	67,5
5	»	То же	3,60	4,1	26,0	13,4	1,9	0,088	60,6
6	»	» »	3,50	4,7	19,1	16,3	1,2	0,157	64,6
7	»	» »	4,03	4,1	27,5	11,4	2,4	0,234	61,6
11	»	Из белого вещества полушарий . . .	3,00	5,5	27,6	11,8	2,4	0,118	60,5
19	Собака	Из целого мозга	3,51	4,8	25,8	3,0	6,6	0,670	70,3

Нуклеопротеид ядер содержит кроме дезоксирибонуклеиновой кислоты также и рибозонуклеиновую кислоту. В основном это дезоксирибонуклеопротеид. Количество нуклеопротеида в ядрах составляет 27—41% всего их веса. В этом нуклеопротеиде ядер отношение N : P = 2,2—3,5, т. е. иное, чем в цитоплазматическом рибозонуклеопротеиде (табл. 4).

Эти наши исследования показали, таким образом, что нейроглобулин А. Я. Данилевского является ядерным дезоксирибонуклеопротеидом, а нейростромин — рибозонуклеопротеидом. Проделанная нами работа по выделению и изучению цитоплазматических и ядерных нуклеопротеидов головного мозга открывает возможности для исследования не только связи между функциональными изменениями головного мозга и общим со-

Таблица 4

Химический состав «дезоксирибонуклеопротеида» ядер серого вещества полушарий головного мозга коров
(в % веса, рассчитанного, как и в табл. 3)

№ опыта	Дезоксирибонуклеопротеид, % в ядрах	Общий фосфор	N : P	ДРНК, %	РНК, %	ДРНК / РНК	Фосфор «фосфопротеинов», %	Белок, %
7	41	6,5	2,5	55,6	8,4	6,6	0,124	36,0
8	46	7,6	2,2	62,5	8,1	7,7	0,202	29,4
12	40	4,6	3,5	41,5	3,8	11,3	0,104	54,6

держанием и обменом белковых веществ, но и содержанием и обменом отдельных белковых веществ, в частности нуклеопротеидов цитоплазмы и ядер.

Выше мы говорили о том, что участки головного мозга с более сложной функцией содержат большее количество креатина, а также, что содержание креатина в головном мозге различных животных стоит в связи с их местом на филогенетической лестнице и что у птиц различия в содержании креатина в разных отделах мозга очень невелики.

Распределению креатина соответствует распределение аминокислоты аргинина в различных отделах головного мозга кроликов, голубей, рыб и амфибий. Аргинин, как мы знаем теперь, является одним из веществ, за счет которых происходит образование креатина в животном организме. Содержание аргинина в мозжечке, больших полушариях головного мозга и мозговом стволе меняется соответственно изменениям в содержании креатина в них; абсолютное содержание аргинина в мозге различных животных уменьшается в филогенетическом ряде [22].

Важную роль в центральной нервной системе играют углеводы. Они являются основным источником энергии для нервной ткани. Хотя в ткани головного мозга нет значительных запасов углеводов (ни гликогена, ни глюкозы), однако несомненно, что именно углеводам принадлежит в нем важная энергетическая роль. Дыхательный коэффициент мозга равен 1; следовательно, окислительные процессы в основном протекают за счет окисления углеводов.

При изучении обмена углеводов в ткани головного мозга и его изменений в связи с функциональными изменениями нужно было прежде всего выяснить, происходит ли превращение углеводов в головном мозге (гликолиз) при участии фосфора, как при гликолизе в мышцах, или превращение углеводов в головном мозге идет иным, бесфосфорным путем.

Наши исследования показали, что при превращении углеводов в мозге образуется ряд промежуточных фосфорсодержащих соединений — таких же, как при гликолизе в мышцах. Для мозга кур, например, во время эмбрионального периода развития характерно высокое содержание ряда фосфорных соединений, играющих важную роль при гликолизе, в том числе аденозинтрифосфорной и креатинфосфорной кислот. При этом содержание этих кислот постепенно уменьшается по мере развития животного.

Аналогичные данные были получены нами для мозга кроликов [23]. В его ткани, как выяснилось, содержатся такие же фосфорные соединения, какие были обнаружены в мышцах; состав и содержание этих фосфорных соединений по мере онтогенетического развития мозга изменяются. В первые дни после рождения мозг кроликов содержит много аденозинтрифосфорной кислоты (а также креатинфосфорную кислоту); содержание ее постепенно падает, и в мозге взрослых животных ее уже не удается обнаружить; это и приводило прежних исследователей к заключению об отсутствии аденозинтрифосфорной кислоты в мозговой ткани, тем будто бы и отличающейся от мышечной.

Большой процент фосфорсодержащих веществ в мозге в первое время после рождения, безусловно, связан не только с морфологическими особенностями мозга, изменяющегося в процессе активного роста животного, но и находится, по всей вероятности, в тесной связи с особенностями обмена веществ в головном мозге до рождения и в первое время после рождения — возможно в связи с интенсивно протекающими в эмбриональной мозговой ткани гликолитическими процессами.

Действительно, мы нашли, что активность гликолиза в мозговой ткани меняется на различных этапах онтогенетического развития: максимальная активность гликолиза наблюдается в мозге эмбрионов; несколько меньше она в мозге новорожденных животных; затем по мере развития животного активность гликолиза падает, доходя вскоре до величин, характерных для мозга взрослого животного [24].

Таким образом, фосфорных соединений, принимающих участие в процессе гликолиза, в мозге больше всего в период наивысшей интенсивности гликолиза в нем. Эти данные подтверждают участие фосфора в обмене углеводов в ткани головного мозга и показывают, что гликолиз в ткани головного мозга идет фосфорным путем.

Гликолиз протекает в разных отделах головного мозга неодинаково: в сером веществе (кора больших полушарий) он идет гораздо энергичнее, чем в белом веществе, причем головной мозг лучше всего использует глюкозу, а хуже — гликоген [25]. Значит, в этом отношении ткань головного мозга отлича-

ется от мышечной ткани, где наилучшим материалом для гликолиза является гликоген.

Мы нашли [26], что в сером веществе более энергично по сравнению с белым веществом протекают также окислительно-восстановительные процессы.

Для детального познания углеводного обмена в головном мозге мы занялись прежде всего изучением ферментов углеводного обмена, которые катализируют его отдельные этапы. Ведь если нам удастся выяснить, какие ферменты принимают участие в углеводном обмене, изучить их химическую природу и свойства, а также условия их действия, мы сможем не только следить за обменом углеводов на всех его этапах — перед нами откроется возможность изменять работу ферментов, иначе говоря, управлять ферментативными процессами, а стало быть, управлять процессами углеводного обмена в головном мозге и направлять их в нужную сторону.

Первый этап гликолиза, а именно расщепление полисахарида (гликогена), происходит в различных тканях под влиянием фермента фосфорилазы; при этом гликоген распадается с образованием глюкозо-1-фосфорной кислоты.

Наши исследования фосфорилазы головного мозга показали, что она обладает слабым фосфоролитическим действием, т. е. действием, обуславливающим расщепление гликогена, но что в головном мозге ее действие в основном направлено на синтез полисахарида из глюкозо-1-фосфорной кислоты. При этом оказалось, что под влиянием фосфорилазы синтезируется полисахарид типа крахмала [27], а превращение этого крахмалоподобного полисахарида (амилозы) в разветвленный углевод типа гликогена происходит под влиянием особого, содержащегося в ткани головного мозга, фермента изомеразы, который можно назвать крахмалгликогенизомеразой.

Выделяя фосфорилазу и изомеразу из ткани головного мозга, можно их разделить путем фракционирования сернокислым аммонием. Действие изомеразы тормозится фтористым натром.

Когда в 1936 г., после открытия фосфорилазы, было показано, что расщепление гликогена в мышцах (а также в печени) происходит под ее влиянием, а не под влиянием амилолитического фермента, как думали раньше, то стали вообще отрицать существование амилазы в тканях животного организма. Были забыты и старые данные русских ученых (Оссовский, 1919; Словцов, 1921; Петрунькин, 1922) о наличии амилазы в ткани головного мозга; стали считать, что здесь, как и в других подобных случаях в других тканях, образование глюкозы происходит в результате действия не амилазы на гликоген, а фермента фосфатазы на глюкозо-1-фосфат, образующийся из гликогена под влиянием фосфорилазы.

Наши исследования показали [28], что в ткани головного мозга амилаза содержится, и притом очень активная. Под влиянием амилазы и происходит расщепление гликогена, причем образуются декстрины, мальтоза и свободная глюкоза. Будучи адсорбирована на белках ткани головного мозга, амилаза освобождается при автолизе, чем отличается от амилазы крови, которая при автолизе теряет свою активность. Изучение химической природы амилазы показало, что она является белком типа альбумина — нейроальбумином [29].

Мы выявили [30], что расщепление гликогена в ткани головного мозга происходит в основном гидролитическим путем под влиянием амилазы, чем головной мозг отличается от мышц. Синтез полисахарида происходит в мозге под влиянием фосфорилазы и изомеразы.

Таким образом, глюкоза не только может поступить в головной мозг из крови, но также, как мы видим, образуется в нем из полисахарида под влиянием амилазы. Кроме того, она может образоваться из глюкозо-1-фосфата под влиянием содержащейся в головном мозге специфической фосфатазы, не связанной со структурными элементами мозговой ткани; эта фосфатаза расщепляет глюкозо-1-фосфорную кислоту на свободную глюкозу и фосфорную кислоту. Кроме этой специфической фосфатазы в ткани головного мозга содержатся фосфатазы и неспецифические, расщепляющие фосфорные эфиры гексоз и глицерофосфорнокислый натрий.

Каким же образом используется глюкоза тканью головного мозга? Обычно первым этапом использования глюкозы в различных тканях является ее фосфорилирование, происходящее под влиянием фермента гексокиназы.

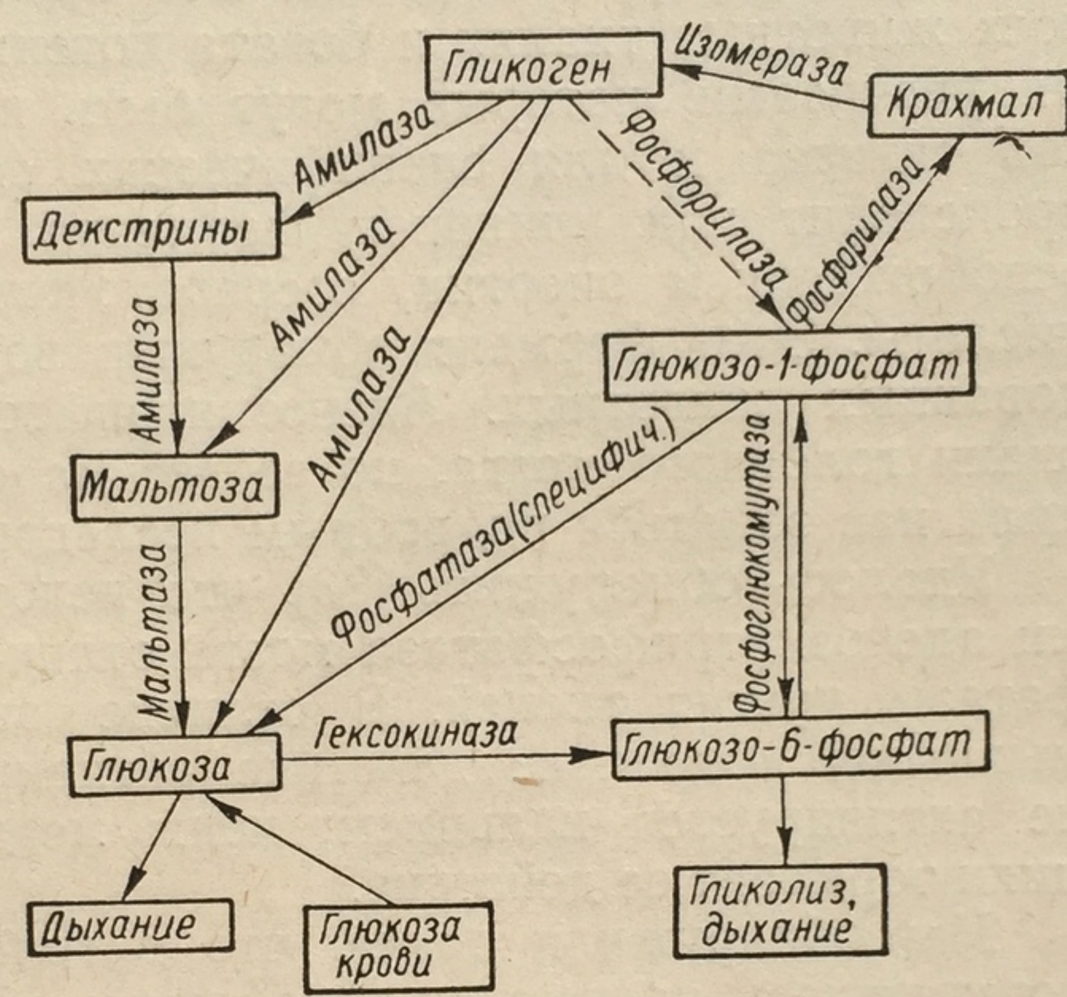
Ряд авторов (Гейгер, Хусак, Охоа) считали, что гексокиназа есть и в ткани головного мозга; однако их доказательства наличия гексокиназы в мозге были не прямыми, а Хусак к тому же считал, что она есть только в сером веществе.

Мы нашли [31], что гексокиназа действительно содержится в ткани головного мозга, где под ее влиянием происходит фосфорилирование глюкозы за счет фосфатной группы аденозинтрифосфорной кислоты с образованием глюкозо-6-фосфорной кислоты. Гексокиназу можно обнаружить с первого дня жизни как в сером, так и в белом веществе, причем у молодых животных она более активна, чем у взрослых. Возможно, что это связано с более активным гликолизом в головном мозге молодых животных.

Превращение глюкозо-1-фосфорной кислоты, образующейся при фосфоролизе, происходит в различных тканях обычно под влиянием особого фермента фосфоглюкомутазы и приводит к образованию глюкозо-6-фосфорной кислоты.

Фосфоглюкомутаза находится и в ткани головного мозга, причем, как показали наши исследования, она содержится в головном мозге животных любого возраста с момента рождения. Мнение Шапиро и Вертгеймера о том, что она появляется в мозге животного только на десятый день жизни, ошибочно.

Под влиянием фосфоглюкомутазы реакция может идти в двух направлениях: либо глюкозо-1-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат, либо глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозо-1-фосфат. Поскольку в ткани головного мозга под влиянием фосфорилазы осуществляется синтез полисахарида из глюкозо-1-фосфата, можно думать, что путь от глюкозо-6-фосфата к глюкозо-1-фосфату является главным в действии фосфоглюкомутазы мозга.



Из всех этих данных можно сделать вывод, что гликоген в ткани головного мозга расщепляется в основном гидролитически под влиянием амилазы, причем образуются декстрины, мальтоза и глюкоза. Мальтоза расщепляется под влиянием содержащегося в мозговой ткани фермента мальтазы. Образующаяся в результате гидролитического расщепления полисахарида глюкоза, как и глюкоза, поступившая из крови, может под влиянием фермента гексокиназы превратиться в глюкозо-6-фосфат. Этот последний под влиянием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-1-фосфат, который может служить материалом для синтеза полисахарида. При этом под влиянием фосфорилазы сперва синтезируется неразветвленный крахмалоподобный полисахарид, превращающийся затем под влиянием изомеразы в гликоген.

На приведенной схеме начальных этапов распада и синтеза углеводов в головном мозге [32] можно видеть, что центральное место в этих процессах занимает глюкоза, способная служить как для синтеза полисахарида (гликогена), так и для энергетических целей, путем окисления или гликолиза. Эта глюкоза может образоваться в ткани головного мозга в результате распада полисахарида под влиянием амилазы, может поступить в головной мозг также из крови.

Из других промежуточных продуктов начальных этапов обмена углеводов в головном мозге наиболее важную роль играет глюкозо-1-фосфорная кислота. Она служит как для синтеза полисахарида, так и для дальнейших превращений, приводящих к образованию или глюкозы или молочной кислоты (гликолиз, дыхание).

В последнее время биохимики уделяют много внимания аденозинтрифосфорной кислоте. Эта кислота содержится почти во всех животных тканях и богата потенциальными энергетическими ресурсами, которые могут быть использованы для процессов синтеза и для специфических функций. Расщепление ее происходит под влиянием фермента аденозинтрифосфатазы с освобождением энергии, сосредоточенной в связях фосфорной кислоты. Этот фермент обнаружен во всех тканях всех исследованных животных. Аденозинтрифосфатаза содержится и в ткани головного мозга, но ее весьма слабая изученность побудила нас заняться подробным исследованием и этого фермента.

Удалось обнаружить [33], что некоторыми своими свойствами аденозинтрифосфатаза мозга отличается от аденозинтрифосфатазы других тканей. В отличие от аденозинтрифосфатазы мышечной ткани, ее действие активируется ионами магния и не активируется кальцием; ионы меди в больших концентрациях тормозят ее действие.

Мы обнаружили далее, что в головном мозге содержится тормозящее аденозинтрифосфатазу специфическое вещество, которого нет в мышечной ткани. Поскольку аденозинтрифосфатазе принадлежит важная роль в процессе гликолиза, этот тормозящий фактор может иметь большое значение для обмена углеводов.

Вопрос о тормозящих факторах, участвующих в регуляции ферментативных процессов, вообще представляет большой интерес. Еще И. П. Павлов указывал на значение антиферментов в физиологических процессах, происходящих в различных органах и тканях.

Аденозинтрифосфатаза наиболее активна в головном мозге взрослых животных; наименьшей активностью обладает она в мозге новорожденных животных. По мере роста животных активность аденозинтрифосфатазы постепенно повышается.

Изучение аденозинтрифосфатазы разных отделов головного мозга показало, что наивысшей активностью она обладает в мозжечке и в сером веществе коры больших полушарий, меньшей — в продолговатом мозге и наименьшей — в белом веществе головного мозга. Таким образом, отделы головного мозга, обладающие наиболее сложной и наиболее важной функцией, содержат наиболее активную аденозинтрифосфатазу (табл. 5).

Изучая ферменты, принимающие участие в обмене углеводов в головном мозге, мы остановили внимание также на альдо-

Таблица 5

Активность аденозинтрифосфатазы в разных отделах головного мозга (на 1 *мг* белка)

Субстрат	Мозг коровы	Серое вещество полушарий	Белое вещество полушарий	Мозжечок	Продолговатый мозг
Аденозинтрифосфорная кислота	Экстракт	30	19	30	25
То же	Гомогенат . . .	37	16	34	27

лазе — ферменте, который расщепляет фруктозо-1,6-дифосфат на две молекулы фосфотриоз. Об этом ферменте известно было только то, что, находясь в ткани головного мозга, он менее активен, чем альдолаза мышц (Мейергоф). Между тем среди ферментов, обеспечивающих использование углеводов мозговой тканью, альдолазе принадлежит важная роль.

Изучив свойства альдолазы [34], мы изолировали ее в очищенном виде и установили, что в головном мозге различных животных (сусликов, крыс, кроликов, собаки, коровы) она обладает одинаковой активностью. Мы установили также, что функционально различные отделы центральной нервной системы отличаются различным содержанием (различной активностью) альдолазы. Наиболее активна альдолаза в мозжечке и в сером веществе (коре) больших полушарий, затем идет белое вещество больших полушарий и продолговатый мозг. Оказалось опять же, что отделы мозга с наиболее сложной функцией содержат и наиболее активную альдолазу (табл. 6).

Таблица 6

Активность альдолазы в разных отделах головного мозга (в *мкг* P фосфотриоз на 1 *мл* гомогената 1 : 100 за 1 *час* при 37° C)

Объект исследования	Большие полушария мозга	Серое вещество больших полушарий	Белое вещество больших полушарий	Мозжечок	Продолговатый мозг
Корова	167	183	67	207	90
Собака	187	207	127	233	—

У животных различного возраста активность альдолазы неодинакова. На ранних стадиях развития мозга у кроличьих эмбрионов и кроликов от 1 до 10 дней альдолаза менее активна, чем в мозге взрослых животных (табл. 7). Этот результат

Таблица 7

Активность альдолазы в головном мозге кроличьих эмбрионов и кроликов разного возраста

Объект исследования	В *мкг* Р фосфотриоз на 1 *мл* гомогената 1:100	В *мкг* Р фосфотриоз на 1 *мг* белка
Эмбрионы 27—28 дней . .	66,0	109
Однодневный кролик . .	83,5	111
Восьмидневный » . .	83,0	112
Десятидневный » . .	107,0	137
Взрослый » . .	193,0	187
» » . .	213,0	187
» » . .	200,0	206
» » . .	219,0	206

является несколько неожиданным, ибо в свете более высокой интенсивности гликолиза на ранних стадиях развития можно было ожидать, что активность альдолазы у эмбрионов и только что родившихся животных будет большей, чем у взрослых.

Менее активна в мозге животных на ранних стадиях их развития, как мы видели выше, и аденозинтрифосфатаза. Не связано ли это с более высоким содержанием в мозге молодых животных фосфорилированной гексозы и аденозинтрифосфорной кислоты, как это было установлено нашими исследованиями?

Описанные ферменты углеводного обмена — аденозинтрифосфатаза и альдолаза обладают неодинаковой активностью в различных отделах головного мозга: функционально более сложные отделы характеризуются большей активностью ферментов (или содержат большее количество последних). Точно так же, по нашим данным, гексокиназа наиболее активна в сером веществе больших полушарий, затем идут мозжечок, продолговатый мозг, белое вещество больших полушарий и, наконец, спинной мозг. Аналогичная картина была выявлена при изучении активности и других ферментов, например фосфорилазы.

Итак, хотя при превращении углеводов в головном мозге (гликолизе) и образуется ряд таких же фосфорсодержащих промежуточных продуктов, как и в мышцах, хотя в мозге находится ряд аналогичных ферментов углеводного обмена, хотя, далее, превращение углеводов в ткани головного мозга идет в основном фосфорным путем, головной мозг в отношении углеводного обмена в ряде моментов отличается от мышечной и других тканей, что, несомненно, связано с его физиологической спецификой. Так, расщепление гликогена в головном мозге происходит в основном гидролитическим путем под влиянием амилазы; этим ткань головного мозга отличается от мышечной и

других тканей. Действие фосфорилазы в головном мозге, в чем опять-таки заключается его отличие, направлено в основном на синтез полисахарида из глюкозо-1-фосфата. В нервной ткани синтез гликогена происходит при участии двух ферментов — фосфорилазы и изомеразы. Основным углеводом, который использует головной мозг, является глюкоза, а не гликоген, как в мышечной ткани. В мозговой ткани находится тормозящее действие аденозинтрифосфатазы вещество, которого нет в мышечной ткани. Одним словом, в ткани головного мозга существуют факторы, участвующие в регуляции углеводного обмена, которых нет в других тканях. Этих специфических особенностей обмена в головном мозге, связанных с функциональной спецификой нервной ткани, часто не учитывают зарубежные авторы (например, Мейергоф), стоящие на ложных методологических позициях и потому получающие неверные результаты в своих работах.

Изучение вопроса о свойствах, условиях действия и роли отдельных ферментов в нервной ткани в связи с ее функцией, их активности в функционально разных отделах мозга и во время эмбрионального и постэмбрионального развития мозга привело нас к вопросу о возможности их перестройки при помощи изменения условий среды.

Возможность перестройки ферментов животного организма под влиянием требований внешней среды впервые была установлена И. П. Павловым в его работах по пищеварению. Для ферментов мышц и печени это было показано нашими исследованиями над тренировкой мышц и усиленной мышечной работой [35]. Изучение изменчивости ферментов животного организма под влиянием условий его жизни — одна из важнейших задач биохимии животных.

Возможность перестройки ферментов головного мозга под влиянием условий внешней среды, изменяющих также внутреннюю среду, была доказана нами следующим образом [36]. У крыс и кроликов путем длительного кормления их сахарозой вызывалась хроническая гипергликемия. Через 45—80 дней после начала кормления сахарозой определение амилазы в головном мозге показало, что ее активность снизилась. Аналогичные результаты были получены на животных с аллоксановым диабетом: активность амилазы крови у них была повышена, а активность амилазы мозга снижена.

Таким образом, при помощи алиментарной гипергликемии и экспериментального диабета можно вызвать изменение активности амилазы головного мозга. По-видимому, в этих случаях под влиянием изменившихся условий внутренней среды (большое поступление сахара с кровью) ослабляется часть механизма распада полисахаридов в мозге, которая в этих условиях становится если не бесполезной, то менее нужной.

Изучая ферменты, вызывающие распад и синтез гликогена, мы исследовали также содержание его в разных отделах головного мозга и смогли обнаружить его в коре больших полушарий и в мозжечке здоровых животных [37]. Между тем раньше исследователи находили его только в головном мозге животных при патологическом состоянии. В работах иностранных ученых господствовало мнение о неизменяемости содержания гликогена.

Мы нашли, что гликоген мозга не является инертным веществом, а подвергается непрерывным превращениям. Быстро протекающий обмен гликогена, вероятно, и обуславливает то, что в нормальных условиях он не накапливается в значительных количествах в клетках головного мозга; поэтому многим исследователям и не удавалось обнаружить его в коре головного мозга и в мозжечке.

Несостоятельность мнения о неизменяемости содержания гликогена в мозге особенно наглядно видна из результатов наших исследований углеводного обмена головного мозга при различных его функциональных состояниях. Так, при возбуждении центральной нервной системы, доведенном до появления судорожного состояния (путем раздражения электрическим током или при помощи кардиазола), сильно повышается активность амилазы и уменьшается общее содержание гликогена. При наркозе, наоборот, наряду со снижением активности амилазы увеличивается содержание гликогена в головном мозге [38].

Итак, ферменты головного мозга перестраиваются, их активность меняется при различных функциональных состояниях центральной нервной системы. Что касается гликогена, то он подвергается в головном мозге непрерывным превращениям, и его содержание то увеличивается, то уменьшается. Меняются отношения между свободным и связанным гликогеном. Так, например, при судорожном состоянии уменьшение общего количества гликогена происходит за счет снижения фракции свободного гликогена, в то время как фракция гликогена связанного оказывается даже несколько увеличенной.

Пока трудно сказать что-либо определенное о физиологическом значении этих двух фракций гликогена. Имеющиеся в литературе мнения по данному вопросу противоречивы.

Как будет видно дальше, мы определяли обе фракции гликогена также в наших исследованиях влияния гипоксии на углеводный обмен в головном мозге. Но полученные и в этом случае данные также не позволяют еще сделать ясного вывода о роли свободного и связанного гликогена. В этом отношении больше говорят результаты наших определений [39] содержания различных фракций гликогена в головном мозге кроличьих эмбрионов и молодых кроликов: оказалось, что в мозге эмбрио-

нов и в мозге крольчат в первые дни после рождения преобладает свободная форма гликогена; дальше, по мере развития животного и его мозга, содержание свободной фракции гликогена уменьшается и увеличивается содержание связанного гликогена, который в мозге взрослых животных часто преобладает. Это, по-видимому, указывает на то, что связанный гликоген легче включается в процессы обмена веществ. Однако этот вопрос мы предполагаем подвергнуть специальному изучению.

Центральная нервная система чрезвычайно чувствительна к недостатку кислорода: уже небольшое убавление кислорода во вдыхаемом воздухе ведет к расстройству ее деятельности.

Поскольку углеводы являются одним из основных источников энергии, изучению углеводного обмена при гипоксии посвящено много работ, в которых исследованию подвергались в основном кровь и некоторые ткани (мышцы и печень).

Имеющиеся в литературе данные об углеводном обмене в головном мозге при гипоксии немногочисленны и противоречивы. Однако они говорят о наличии нарушений в углеводном обмене головного мозга при недостатке кислорода. Поскольку эти данные не рисуют детальной картины расстройства углеводного обмена при гипоксии и представлены «суммарными» показателями, мы считали необходимым подвергнуть этот вопрос более детальному исследованию и изучить, в условиях барокамеры, влияние гипоксии не только на интенсивность гликолиза и содержание преформированной молочной кислоты и гликогена (как свободного, так и связанного), но и на активность ферментов гексокиназы (она обуславливает фосфорилирование глюкозы и тем самым первый этап ее превращений в ткани головного мозга), фосфорилазы и амилазы (под влиянием которых происходит распад и синтез полисахаридов).

Опыты были проведены [40] на кроликах и крысах. Кролики находились в барокамере на высоте 7000—10 000 *м* в течение 4—7 *час*. Крысы находились в барокамере в течение 4 *час* на высоте 6000—8000 *м*. Крысы хуже переносили гипоксию, чем кролики. Результаты исследований, проведенных на кроликах и крысах, были неодинаковы.

Опыты на кроликах показали (рис. 1), что нарушение углеводного обмена в головном мозге прежде всего обнаруживается в нарастании преформированной молочной кислоты. По всей вероятности, это связано со снижением ее аэробного окисления.

При недостатке кислорода в головном мозге гликолиз начинает превалировать над дыханием. Поскольку в наших опытах наблюдалась тенденция к снижению активности гликолиза, следует считать, что при продолжительном пребывании кроли-

ков на большой высоте наступают расстройства и в процессе гликолиза, возможно расстройства необратимые.

Изучение активности гексокиназы выявило ее снижение, а следовательно, нарушение уже первого этапа превращений глюкозы в головном мозге при пребывании животных на большой высоте.

Наши наблюдения показали также, что общее содержание гликогена в мозге кроликов при гипоксии возрастает примерно на 60%, причем изменений в распределении гликогена на свободный и связанный не наблюдается. Синтетическая активность фосфорилазы, направленная в сторону синтеза

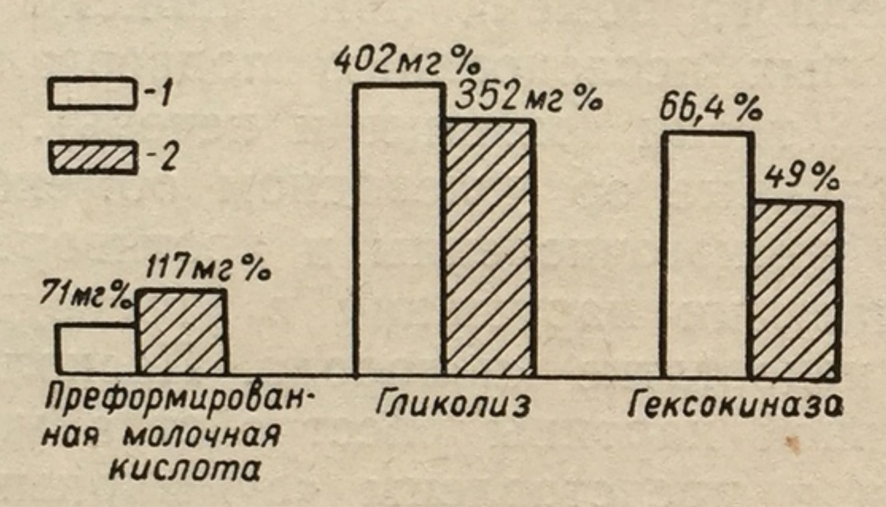


Рис. 1. Углеводный обмен в мозге кроликов при гипоксии:
1 — норма, *2* — гипоксия.

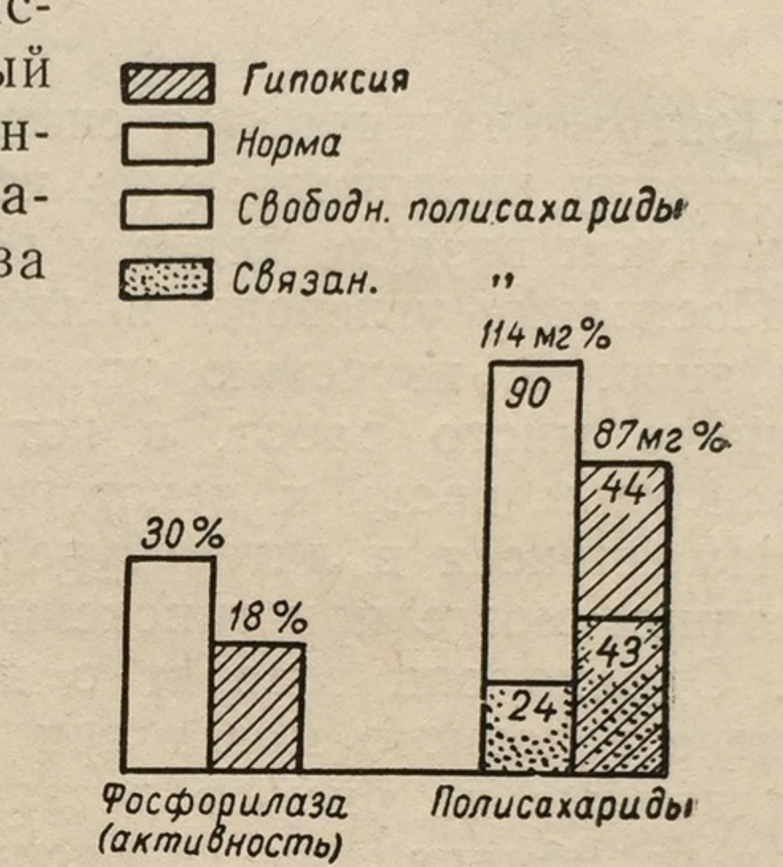


Рис. 2. Содержание полисахаридов и синтетическая активность фосфорилазы в мозге крыс при гипоксии.

полисахарида, возрастает, т. е. создаются более благоприятные условия для синтеза полисахарида. Ферменты, участвующие в расщеплении гликогена (фосфорилаза, амилаза), не обнаруживают заметных изменений в своей активности.

Таким образом, наши опыты подтвердили наличие расстройства углеводного обмена при гипоксии: нарушается использование глюкозы, о чем свидетельствует снижение активности гексокиназы; неиспользуемая глюкоза идет на синтез полисахаридов.

Опыты на крысах дали, против ожидания, другие результаты (рис. 2). В то время как активность гликолиза у крыс, как и у кроликов, снизилась и прирост молочной кислоты при автолизе ткани без добавления субстрата не наблюдался (это указывало на полное использование собственных углеводных субстратов), содержание гликогена не только не было повышено, а, наоборот, оказывалось сниженным по сравнению с нормой примерно на 30%. При этом имело место увеличение содержания связанного гликогена и уменьшение его свободной фракции. Снижена была и синтетическая активность фосфорилазы,

а ее способность к фосфоролизу оказалась даже несколько увеличенной.

Эти различия в расстройствах углеводного обмена при гипоксии у кроликов и крыс обуславливаются, по-видимому, тем, что различные животные неодинаково чувствительны к недостатку кислорода, неодинаково реагируют на этот недостаток. Нужны дальнейшие исследования на других животных для того, чтобы получить ясное представление о характере углеводного обмена у животных при недостатке кислорода. Необходимо настолько изучить углеводный обмен при гипоксии, чтобы овладеть им и суметь влиять на него в нужном направлении, иначе говоря, возвращать нарушенный углеводный обмен к норме.

Одна из основных проблем биохимии нервной системы — проблема связи между функциональным состоянием центральной нервной системы и биохимическими процессами обмена веществ в организме.

Одним из состояний головного мозга, изучение которого является важным и для углубления наших представлений о регуляции обмена веществ центральной нервной системой и для клиники, является хроническое функциональное ослабление центральной нервной системы — именно коры головного мозга. Изменения в процессах обмена веществ, возникающие при функциональном ослаблении нервной системы, совершенно не изучены.

Нами [36] была сделана попытка подойти к изучению этих изменений путем исследования интенсивности дыхания ткани головного мозга и ткани печени крыс, у которых функциональное ослабление центральной нервной системы вызывалось путем помещения животных в течение ряда дней в электродную клетку по методу М. К. Петровой [41].

Исследования показали, что у крыс с функционально ослабленной центральной нервной системой наблюдается постоянное (правда, небольшое) снижение интенсивности дыхания как в ткани мозга, так и в ткани печени, что указывает на зависимость обмена веществ в печени от головного мозга.

О том же говорили наши исследования обмена нуклеиновых кислот в ткани головного мозга и в печени при изменении функционального состояния головного мозга [42].

Если у животных наркотическим сном вызывалось торможение высшей нервной деятельности, то обмен нуклеиновых кислот, о котором судили по их содержанию и по активности фермента (деполимеразы), оказывался измененным и в головном мозге и в печени.

Вырезание части печени, вызывавшее изменения в ней обмена нуклеиновых кислот, сказывалось и на обмене нуклеиновых кислот в головном мозге.

Таким образом эти биохимические данные подтверждают, что, с одной стороны, обмен веществ в различных органах находится под контролем коры головного мозга и меняется при ее функциональных изменениях и, с другой стороны, что на кору мозга постоянно воздействуют раздражения, возникающие в различных органах тела животного.

Расстройства процессов обмена веществ в различных органах и тканях животного организма не всегда сопровождаются изменениями в обмене веществ головного мозга. Так, например, наши исследования показали, что расстройства углеводного обмена, возникающие в результате введения в организм флоридзина и адреналина и сопровождающиеся изменениями в обмене креатина в мышцах и выделением креатина в моче, не сопровождаются изменениями в обмене креатина в головном мозге (С. Эпштейн [43]). Точно так же инъекции гуанидина, вызывающие повышение содержания креатина в мышцах и выделение креатина в моче, не вызывают никаких изменений в содержании креатина в головном мозге (О. Файншмидт [43]).

И. П. Павлов не раз указывал, что основными процессами, характеризующими высшую нервную деятельность, являются процессы возбуждения и торможения и что расшифровка их зависит в значительной мере от изучения физики и химии нервной системы. Отсюда понятна важность биохимической расшифровки этих основных функциональных состояний нервной ткани. Рассматривая ее как центральную задачу исследований в области биохимии головного мозга, мы взялись за изучение некоторых сторон обмена веществ головного мозга животных, создавая в эксперименте либо состояние торможения, либо состояние возбуждения высшей нервной деятельности.

Наши исследования [44] были направлены на изучение характера обмена нуклеиновых кислот, обмена углеводов и обмена аденозинтрифосфорной кислоты.

Нуклеиновые кислоты играют особо важную роль в процессах тканевого белкового обмена; углеводы — главный энергетический источник деятельности головного мозга; аденозинтрифосфорная кислота является в нервной ткани, по-видимому как и в мышечной, главным связующим звеном между процессами освобождения энергии и теми процессами обмена веществ, которые составляют биохимическую специфику деятельности нервной ткани.

В качестве показателя состояния обмена нуклеиновых кислот отдельно исследовалось содержание рибозонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот и активность фермента дезоксирибонуклеазы. В ткани головного мозга, как и в других тканях, содержится и та и другая кислота, причем по содержанию

первой приблизительно в три раза больше, чем второй. О рибозонуклеиновой кислоте известно, что она играет важную роль в процессах, связанных с синтезом белковых веществ. Фермент дезоксирибонуклеаза обеспечивает расщепление дезоксирибонуклеиновой кислоты.

В исследованиях применялись фармакологические средства: состояние торможения вызывалось при помощи мединала; находясь в мединаловом наркотическом сне, животные реагиро-

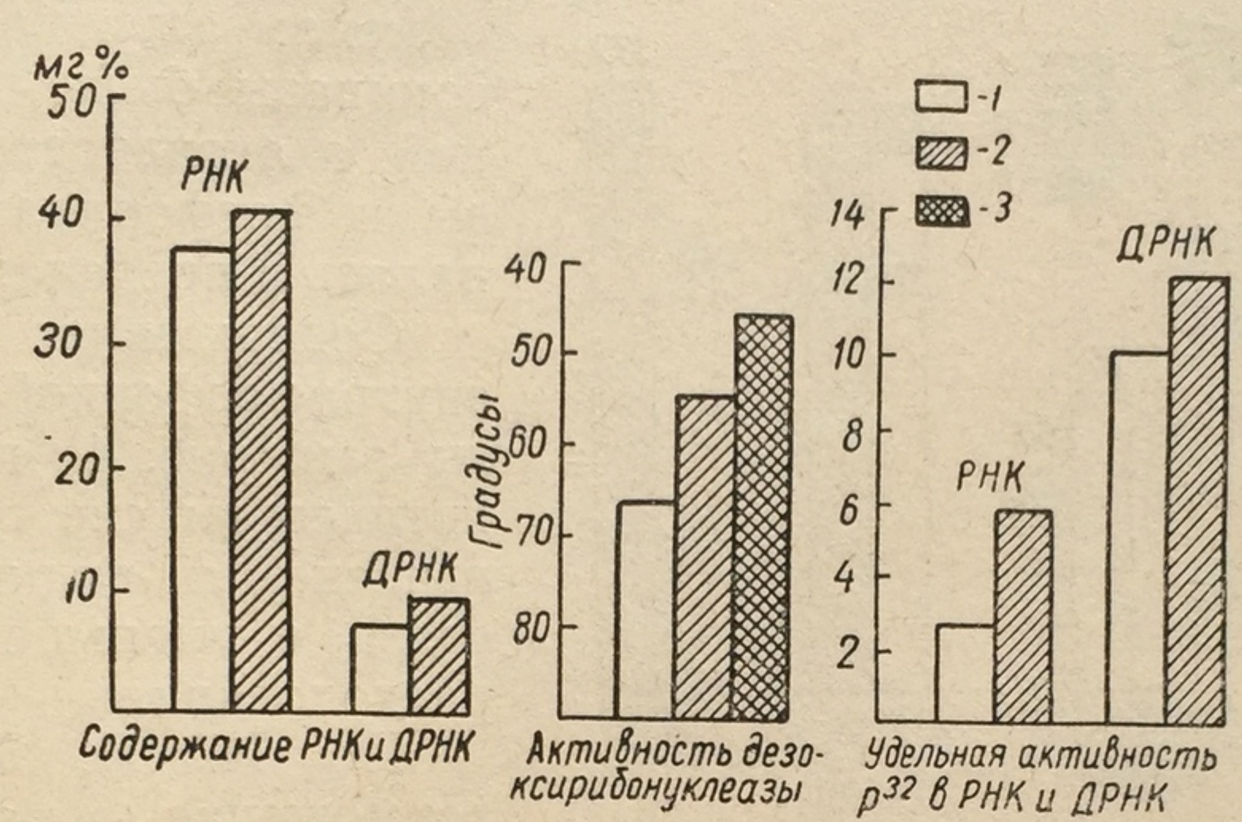


Рис. 3. Содержание нуклеиновых кислот, активность дезоксирибонуклеазы и обмениваемость фосфора нуклеиновых кислот при наркотическом сне:
1 — норма, *2* — 4-часовой сон, *3* — 6-часовой сон.

вали на шум, прикосновение и т. п. Состояние возбуждения вызывалось при помощи первитина и кардиазола.

Изучение обмена нуклеиновых кислот при наркотическом сне показало (рис. 3), что активность фермента дезоксирибонуклеазы, катализирующего первые этапы распада нуклеиновых кислот, возрастает довольно значительно, и тем сильнее, чем длительнее сон. В то же время в содержании и рибозонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот наблюдаются лишь небольшие сдвиги. Сопоставление изменений в активности фермента дезоксирибонуклеазы с изменениями в содержании нуклеиновых кислот указывает на то, что при длительном наркотическом сне имеет место их активный обмен, причем процессы синтеза преобладают над процессами распада.

Это заключение об активном обмене нуклеиновых кислот при наркотическом сне подтвердили исследования скорости их обмениваемости, проведенные с применением меченого фосфора (P^{32}): удельная активность меченого фосфора для фракции рибозонуклеиновой кислоты при наркотическом сне значительно превышала таковую в норме, а для фракции дезоксирибонуклеиновой кислоты — в меньшей степени.

Что касается углеводного обмена при наркотическом сне, то содержание преформированной молочной кислоты было несколько снижено по сравнению с нормой, гликолитическая активность оставалась в пределах нормы, а содержание гликогена (как свободного, так и связанного) было повышено (рис. 4).

Все это говорило о пониженном расходовании углеводов при наркотическом сне. Это заключение подтвердили исследования ферментов углеводного обмена: активность гексокиназы была пониженной, а активность амилазы и фосфорилазы оставалась в пределах нормы.

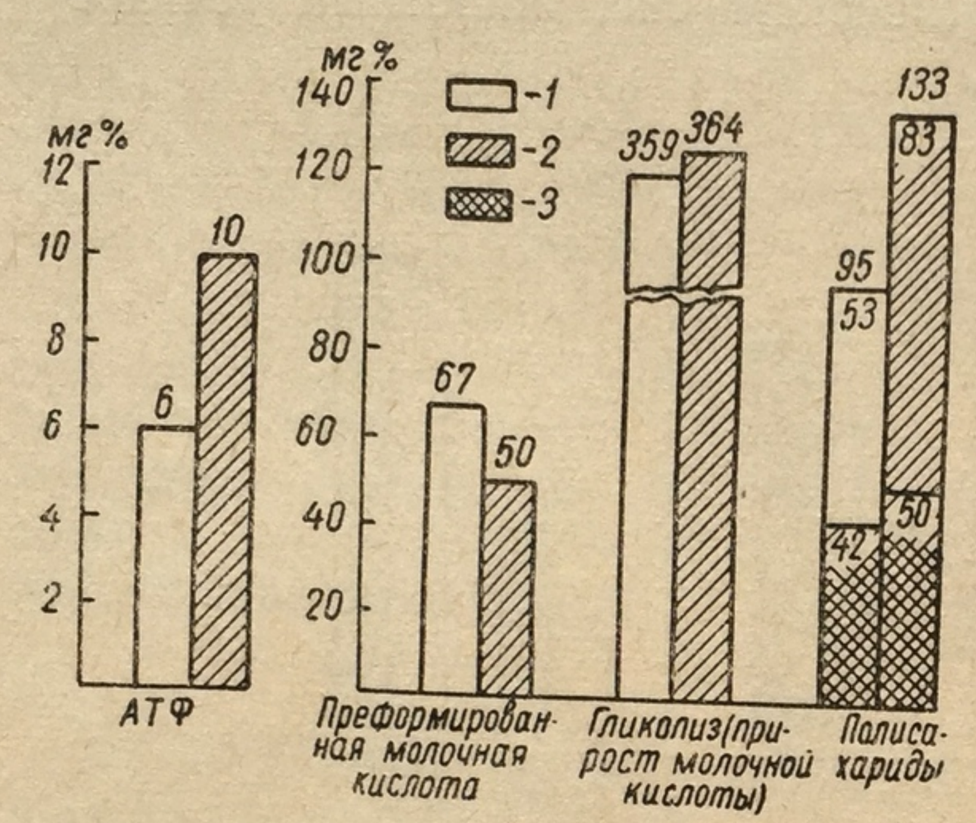


Рис. 4. Обмен углеводов и аденозинтрифосфорной кислоты в мозге при 4-часовом наркотическом сне:

1 — норма, для полисахарида — свободный полисахарид в норме; *2* — сон, для полисахарида — свободный полисахарид при сне; *3* — связанный полисахарид при сне.

Содержание аденозинтрифосфорной кислоты (см. рис. 4) при наркотическом сне было повышено, по-видимому, в связи с уменьшением ее расходования.

По И. П. Павлову торможение является процессом, охраняющим нервные клетки от разрушения и способствующим их восстановлению. Наркотический сон — это модель охранительного торможения.

Согласно учению И. П. Павлова об охранительном торможении, состояние сна вовсе не означает бездеятельности мозга и приостановки (замедления) в нем жизненных процессов; эти процессы могут быть даже не ослаблены, и они в основном направляются на восстановление работоспособности мозга.

Полученные нами данные являются первой попыткой осветить биохимическую сторону сна как охранительного торможения. Эти данные показывают, что при наркотическом сне обмен веществ не приостанавливается, не ослабляется; наоборот, повышается активность некоторых ферментов, не уменьшается содержание нуклеиновых кислот, снижается расходование углеводов, повышается содержание аденозинтрифосфорной кислоты. Следует поэтому думать, что во время сна процессы синтеза преобладают над процессами распада, а это и обуславливает восстановление работоспособности мозга.

Длительное возбуждение, доведенное до судорог, вызывает, как показали наши исследования (рис. 5), уменьшение содержания полисахаридов и аденозинтрифосфорной кислоты с одно-

временным повышением активности ферментов, обуславливающих расщепление этих веществ. Такого же порядка данные имеются и в литературе (П. Минаев, Е. Владимирова).

Теперь, чтобы не вызвать истощения нервной системы (и судорожного состояния), состояние возбуждения мы вызывали однократным введением животным небольших доз первитина, который подобно фенамину находит широкое применение в медицинской практике в качестве стимулятора высшей нервной деятельности, и кардиазола, являющегося также практически используемым препаратом. У животных (кроликов), приведенных этими средствами в состояние возбуждения, наблюдались усиленная подвижность, повышенная рефлекторная возбудимость и постукивание задними конечностями.

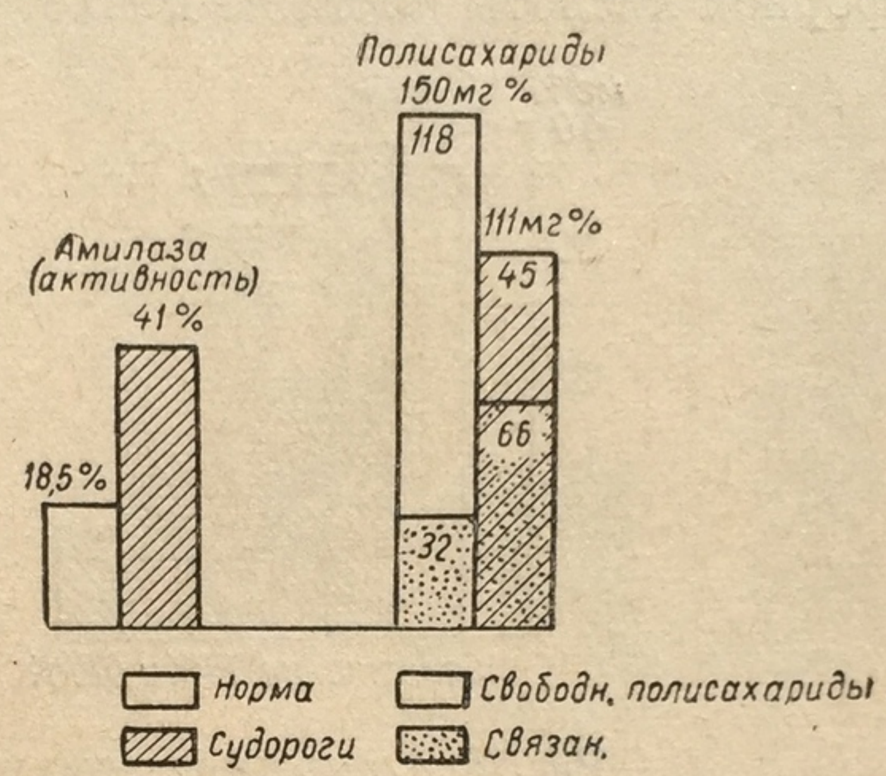


Рис. 5. Активность амилазы и содержание полисахаридов в мозге при длительном возбуждении, доведенном до судорог.

Изменения в обмене веществ в головном мозге при первитине и кардиазоле оказались различными [45]. При возбуждении высшей нервной деятельности, вызванном первитином, содержание нуклеиновых кислот в головном мозге почти не изменяется, скорость обмениваемости рибозонуклеиновой кислоты остается неизменной, а дезоксирибонуклеиновой — несколько пониженной, что в целом говорит об отсутствии заметных изменений в обмене нуклеиновых кислот (рис. 6).

Содержание преформированной молочной кислоты при первитине понижено и против нормы и по сравнению с тем, что наблюдается при введении кардиазола. Интенсивность анаэробного гликолиза в мозге оказывается повышенной и по сравнению с нормой и по сравнению с кардиазоловым возбуждением. Это говорит о том, что при первитиновом возбуждении в головном мозге создаются условия, способствующие повышению интенсивности углеводного обмена, в связи с чем и находится интенсивный ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты, проявляющийся в увеличении содержания аденозинтрифосфорной кислоты в головном мозге (рис. 7).

Таким образом, состояние возбуждения, вызванное первитином, характеризуется усилением обменных процессов в головном мозге и синтезом биохимически и физиологически активного вещества — аденозинтрифосфорной кислоты, накопление которой обеспечивает повышенную активность мозговой

коры. Все это является одной из причин того, что первитин обладает стимулирующим влиянием на высшую нервную деятельность и повышает работоспособность нервной системы.

При возбуждении, вызванном введением кардиазола, содержание преформированной молочной кислоты повышается. Интенсивность гликолиза растет в гораздо меньшей степени, чем при первитиновом возбуждении; содержание аденозинтрифосфорной кислоты почти не меняется.

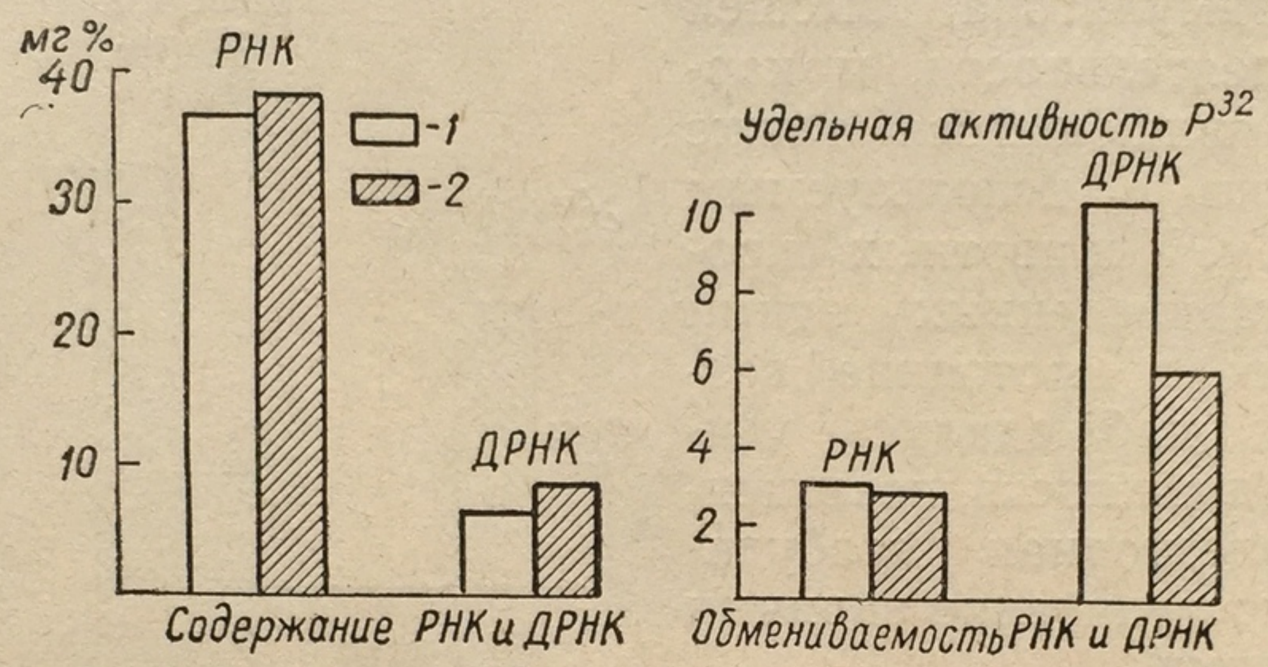


Рис. 6. Содержание нуклеиновых кислот и обмениваемость P^{32} в мозге при возбуждении первитином: *1* — норма, *2* — первитин.

Приведенные биохимические данные показывают, таким образом, неодинаковое влияние различных «возбуждающих» веществ — первитина, кардиазола — на процессы обмена веществ в головном мозге, что и обуславливает их различное физиологическое действие. Эти данные являются одними из первых, которые подлинным образом вскрывают причины различного физиологического эффекта разных возбуждающих средств и уточняют показания к их применению. Вместе с тем они полностью подтверждают соответствующие указания И. П. Павлова.

Таковы главнейшие результаты наших исследований в области биохимии головного мозга, в которых мы ставили перед собой в качестве первой задачи изучение обмена веществ головного мозга в связи с его различным функциональным состоянием и с условиями внешней и внутренней среды. Цель этих исследований заключалась в том, чтобы вскрыть роль обмена веществ в данной функции того или иного отдела головного мозга, прежде всего коры больших полушарий, и регулирующее влияние внешней среды.

Как видно из приведенного материала, для этого нами были изучены особенности химического строения, в частности белкового, и обмена веществ (белкового и углеводного) функционально различных отделов головного мозга. Были изучены из-

менения в обмене веществ (путем определения изменений в химической структуре, в содержании отдельных веществ — промежуточных и конечных продуктов обмена, в активности отдельных ферментов, катализирующих определенные этапы обмена и т. д.) при различном функциональном состоянии головного мозга под влиянием воздействия тех или иных факторов, тех или иных условий внешней среды. Мы сделали первые шаги по трудному пути овладения обменом веществ и изменения его. Ведь конечной целью биохимических исследований должно быть выяснение средств управления обменом веществ животного организма, и в первую очередь человека, умение изменять его в нужном направлении, ибо, как сказал И. П. Павлов, «только тот может сказать, что он изучил жизнь, кто сумеет вернуть нарушенный ход ее к норме» [46].

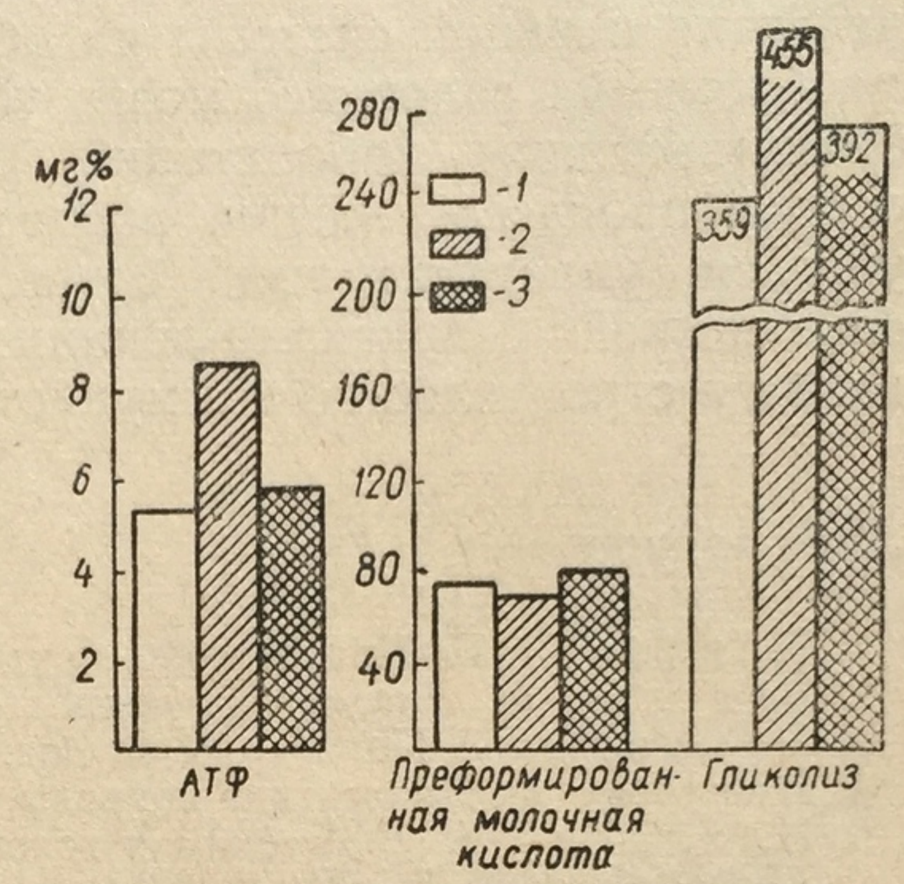


Рис. 7. Изменения в углеводном обмене и содержании аденозинтрифосфорной кислоты при возбуждении, вызванном первитином и кардиазолом:
1 — норма, *2* — первитин, *3* — кардиазол.

Глубокое познание действительности, активное вмешательство в жизнь природы и общества — основная особенность философии диалектического материализма. Такова же направленность и практическая творческая устремленность советской биологии, в том числе советской физиологии и биохимии, нашедшие свое отражение в лозунге мичуринской биологии: «Мы не можем ждать милостей от природы; взять их у нее — наша задача».

В своих исследованиях мы сделали первую попытку осветить биохимическую сторону сна как охранительного торможения и вскрыть биохимические причины различного физиологического эффекта разных возбуждающих средств, что, несомненно, может быть использовано физиологами и психиатрами.

Нами были также даны примеры биохимического подтверждения воздействия головного мозга на тканевый обмен и воздействия раздражения, возникающего в отдельном органе в результате изменения его обмена, на кору мозга.

Результаты наших исследований, не свободных от недостатков, думается нам, нужны для познания регулирующего влияния центральной нервной системы на обмен веществ, для биохимической расшифровки тех путей и приспособлений, при помощи которых высшими отделами центральной нервной

системы осуществляется регуляция процессов обмена веществ, лежащих в основе тех или иных физиологических функций отдельных органов и целостного организма.

Чтобы решить эту задачу до конца, нужна большая напряженная работа биохимиков в тесном контакте с физиологами и клиницистами. Можно быть уверенным, что, изучая пути воздействия нервной системы на обмен веществ (а сейчас проблема биохимии головного мозга успешно разрабатывается в ряде биохимических лабораторий СССР), познавая химическую основу процессов жизни, процессы обмена веществ, чтобы научиться управлять ими, советские биохимики, вооруженные философией марксизма-ленинизма, внесут свой достойный вклад в строительство коммунистического общества.

Литература

1. Павлов И. П. Полное собр. трудов, Т. II, Кн. 2, 353, 1951.
2. Энгельс Ф. Диалектика природы, Госполитиздат, 250, 1952.
3. Павлов И. П. Полн. собр. трудов, Т. III, 346, 1949.
4. Энгельс Ф. Диалектика природы, 244, 1952.
5. Палладин А. В. Биохимия головного мозга.— В кн.: Общее собрание Академии наук СССР, посвященное 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции, Изд-во АН СССР, М.—Л., 684, 1948.
6. Энгельс Ф. Анти-Дюринг. Госполитиздат, 77, 1950.
7. Данилевский А. Я.— Физиол. сб. А и В. Данилевских, 2, 145, 1891.
8. Палладин А. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **7**, 5, 51 и 85, 1935; Палладин А.— Физиол. журн. СССР, **23**, 4, 1937.
9. Палладин А., Рашба Е. и Гельман Р.— Укр. биохим. журн., **8**, 5, 1935.
10. Палладин А., Рашба Е. и Гельман Р.— Укр. биохим. журн., **8**, 41, 1935; там же, **9**, 184, 1936.
11. Палладин А. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **9**, 34, 1936; Палладин А.— В кн.: Юбилейный сборник АН СССР, посвященный 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции, II, 419, 1947.
12. Палладин А.— юбилейный сборник АН УССР, посвященный 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции, II, 121, 1947.
13. Палладин А. и Савронь Е.— Научн. зап. Укр. биохим. ин-та, II, 79, 1927.
14. Палладин А. и Гулый М. Укр. биохим. журн., **7**, 73, 1935.
15. Палладин А. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **9**, 34, 1936.
16. Палладин А.—Физиол. журн. СССР, **33**, 727, 1947; Укр. биохим. журн., **19**, 293, 1947.
17. Энгельгардт В. и Любимова М.—Биохимия, IV, 716, 1939.
18. Ельцина Е. Н.—Биохимия, XIII, 351, 1948. См. также: Эпельбаум С., Шевес Т. и Кобылин А. Биохимия, XIV, 107, 1949.
19. Штутман Ц. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **23**, 89, 1951.
20. Палладин А., Штутман Ц. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **23**, 170, 1951.
21. Палладин А., Рашба Е. и Штутман Ц.— Укр. биохим. журн., **23**, 265, 1951.
22. Палладин А. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **10**, 225, 1937.
23. Эпельбаум С., Сквирская Э. и Хайкина Б.— Укр. биохим. журн., **9**, 613, 1936; Хайкина Б. и Эпельбаум С.— Укр. биохим. журн., **13**, 261, 1939.

24. Сквирская Э.— Биол. сб. Киевск. ун-та, 1939.
25. Сквирская Э.— Укр. биохим. журн., **12**, 3, 1938.
26. Лахно Е.— Укр. биохим. журн., **13**, 461, 1939.
27. Хайкина Б.— Укр. биохим. журн., **20**, 342, 1948. Хайкина Б. и Гончарова Е.— Укр. биохим. журн., **21**, 234, 1949.
28. Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **20**, 34, 1948.
29. Палладин А. и Рашба Е.— Укр. биохим. журн., **20**, 151, 1948.
30. Палладин А.— Физиол. журн. СССР, **35**, 5, 596, 1949.
31. Палладин А. и Хайкина Б.— Укр. биохим. журн., **19**, 169, 1947.
32. Палладин А.— Физиол. журн. СССР, **35**, 5, 596, 1949.
33. Палладин А. и Штутман Ц.— Укр. биохим. журн., **20**, 311, 1948.
34. Палладин А. и Полякова Н.— Укр. биохим. журн., **21**, 341, 1948.
35. Палладин А.— Физиол. журн. СССР, **19**, 287, 1935. См. также: Успехи современной биологии, VII, 3, 1937; Физиол. журн. СССР, **23**, 5, 1937; Юбилейный сборник АН СССР, посвященный 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции, II, 419, 1947.
36. Рашба Е.— Доложено А. В. Палладиным на заседании Отделения биологических наук АН УССР 22 мая 1951 г.
37. Палладин А. и Хайкина Б.— Укр. биохим. журн., **22**, 462, 1950.
38. Хайкина Б. и Гончарова Е.— Укр. биохим. журн., **22**, 92, 1950.
39. Хайкина Б. и Гончарова Е.— Укр. биохим. журн., **24**, 401, 1952.
40. Палладин А., Хайкина Б., Полякова Н. и Гончарова Е.— Сборник по гипоксии, К., 7, 1951.
41. Петрова М. О роли функционально ослабленной коры головного мозга... Медгиз, 1946.
42. Сквирская Э. и Чепинога О.— Укр. біохім. журн., **24**, 185, 1952.
43. Палладин А. В. Учебник биологической химии. Изд. 12, М., 1946.
44. Палладин А.— Биохимия, **17**, 456, 1952; Палладин А., Хайкина Б. и Полякова Н.— ДАН СССР, **84**, 777, 1952.
45. Палладин А.— Биохимия, XVII, 456, 1952.
46. Павлов И. П. Полн. собр. трудов. Т. II, 354, 1951.

Итоги и задачи в области биологии нервной системы

Работами И. М. С
мент для развития
Неоспоримой заслу
лова, следует счит
ние в науке, на о
развиваться естеств
Работы И. М. С
ление о неразрывно
сти организма; они
ма коррелируются
ченов писал: «Орга
его существование,
организма должна
процесс в целостно
тканях и кончая сл
ческими процессами
ного мозга.

[1] Доклад на Всесо
Киеве 15 декабря 1953
7—24).

Итоги и задачи исследований в области биохимии нервной системы [1]

Работами И. М. Сеченова был заложен прочный фундамент для развития у нас физиологии и физиологической химии. Неоспоримой заслугой И. М. Сеченова, так же как и И. П. Павлова, следует считать борьбу за материалистическое направление в науке, на основе которого только и может плодотворно развиваться естествознание.

Работы И. М. Сеченова и И. П. Павлова создали представление о неразрывном единстве организма и среды, о целостности организма; они показали, что функции животного организма коррелируются нервной системой. Еще в 1861 г. И. М. Сеченов писал: «Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен; поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него». Любой процесс в целостном организме, начиная от обмена веществ в тканях и кончая сложнейшими формами деятельности — психическими процессами, осуществляется при участии коры головного мозга.

---

[1] Доклад на Всесоюзной конференции по биохимии нервной системы в Киеве 15 декабря 1953 г. (Сб. «Биохимия нервной системы», К., 1954, стр. 7—24).

На развитие нашей физиологии, определение ее интересов и направления большое влияние оказала работа И. М. Сеченова «Рефлексы головного мозга», доставившая ему известность и признание в широких кругах современников; эта работа не могла не оказать влияния на развитие физиологической химии, развившейся впоследствии в биологическую химию (биохимию). Можно считать, что отсюда ведут свое начало также исследования в области биохимии нервной системы.

Изучением вопросов биохимии центральной нервной системы, главным образом вопросов химического состава различных отделов мозга, ученые занимались еще в прошлом столетии, причем на видном месте стояли работы русских ученых. Среди них особенно важное значение имели исследования одного из корифеев русской биохимической науки А. Я. Данилевского, который, исходя из совершенно правильного признания важнейшей роли белковых веществ в деятельности нервной системы, много внимания уделил изучению белков головного мозга, разработав схему фракционирования белков головного мозга и применив ее для изучения белкового состава мозга. Важно указать, что А. Я. Данилевский не ограничился изучением белкового состава головного мозга, но вместе со своими учениками поставил исследования в сравнительно-биохимическом разрезе, изучая белковый состав мозга в зависимости от возраста животного и человека и от места, занимаемого живым организмом в филогенетическом ряду, а также в связи с функцией мозга.

Признание важности и необходимости изучения химии мозга в связи с его функцией видно из следующего высказывания А. Я. Данилевского (1891): «Ни в одной ткани организма отношения, или зависимости, между химическим составом и функцией не представляют такого глубокого биологического интереса и в то же время так много неизвестного и трудного для понимания, как именно в мозговой ткани». Исследования Данилевского были продолжены другими русскими учеными, например Н. Шкариным, А. Ленцем, Б. Словцовым и др.

В изучении липоидов головного мозга пионером был также русский ученый А. Петровский, еще в прошлом столетии определивший содержание их в мозгу рогатого скота. Ему принадлежит также одно из первых определений содержания белковых веществ в сером и белом веществе головного мозга.

Общий подъем научной деятельности, наступивший в нашей стране после Великой Октябрьской социалистической революции, повлек за собой расширение круга исследований и в области биохимии нервной системы. С 1925 г. широко развернулись исследования по биохимии головного мозга в Украинском биохимическом институте (ныне Институт биохимии Академии наук Украинской ССР). Позднее вопросы биохимии головного

мозга стали изучать в Ленинграде: в 1937 г. были опубликованы исследования Е. А. Владимировой из Института физиологии. Затем Е. М. Крепсом и его учениками было начато изучение химических процессов в мозгу в их онтогенетическом развитии; первые результаты этих работ были опубликованы в 1946 г. К 30-м годам относятся исследования С. Я. Капланского по аминокислотному составу белков мозга и его фосфорным соединениям.

До Великой Отечественной войны были начаты исследования Х. С. Коштоянца по ацетилхолину и его превращениям в мозгу. Далее, в Горьком Г. Я. Городисской и ее сотрудниками велись исследования азотистого обмена в мозгу, явившиеся продолжением работ, выполненных ею раньше в Украинском биохимическом институте.

Изучение биохимии центральной нервной системы шло различными путями: исследовали химический состав разных отделов головного мозга, т. е. его биохимическую статику; отдельные этапы превращения веществ в ткани головного мозга и ферменты, обуславливающие эти превращения, т. е. вопросы динамической биохимии головного мозга; особенности состава и обмена веществ головного мозга, благодаря которым он осуществляет свою биологическую роль; изменения процессов обмена веществ в мозгу в связи с функциональными изменениями, наступающими под влиянием тех или иных факторов, равно как изменения в составе и обмене мозга в связи с развитием функций или в связи с функциональными особенностями у различных животных. Иначе говоря, изучали вопросы функциональной биохимии головного мозга.

Уже указывалось, что функциональный подход к изучению биохимии центральной нервной системы был характерным еще в прошлом для ряда работ русских ученых. Нужно сказать, что работы Украинского биохимического института, затем Института биохимии Академии наук Украинской ССР по биохимии нервной системы, в частности по биохимии головного мозга, в значительной степени носили функциональный характер, ибо вопросы биохимии головного мозга изучались в связи с его функциональным состоянием и влиянием различных факторов. Однако были и работы, в которых обмен веществ изучался вне связи с функциональным состоянием органа.

Еще в 1947 г., подводя итоги наших исследований по биохимии головного мозга, я говорил, что эти исследования «имели задачей выяснить, существуют ли отличия в химическом строении отдельных участков головного мозга, выполняющих различные функции, изменяется ли состав отдельных участков в связи с развитием функций или в связи с функциональными особенностями у различных животных, с тем, чтобы установить наличие связи между особенностями в деятельности отдельных

участков головного мозга и их химическим строением или наличием в их составе определенных веществ. Мы ставили себе задачей выяснить, как изменяются процессы обмена веществ в отдельных частях головного мозга при изменениях в деятельности этих частей под влиянием тех или иных факторов».

В наших исследованиях мы прежде всего обратили внимание на белковые вещества и на их превращения в ткани головного мозга в связи с его функцией. Проводились исследования химического состава различных отделов головного мозга животных, стоящих на разных ступенях филогенетической лестницы. Изучался химический состав разных отделов центральной нервной системы, одинаковых или близких по гистологическому строению, но различных в функциональном и филогенетическом отношениях, равно как химический состав спинномозговых узлов, некоторых отделов вегетативной нервной системы, а также проводящих частей периферической нервной системы, химический состав отдельных частей головного мозга при его филогенетическом и онтогенетическом развитии. При этом установлено, что филогенетически наиболее молодые и функционально наиболее сложные отделы нервной системы содержат наибольшее количество белковых веществ. Это говорит о важной роли белков центральной нервной системы. Мы установили также, что разные отделы головного мозга имеют различное химическое строение еще задолго до рождения, причем оно меняется во время эмбрионального и постэмбрионального развития в связи с развитием функций.

Исследования азотистого обмена мозга при различных авитаминозах, при голодании, при воздействии некоторых фармакологических веществ, а также таких факторов внешней среды, как различное время года и т. п., показали, что изменения функционального состояния головного мозга тесно связаны с изменениями в процессах обмена и что эти процессы находятся в зависимости от условий внешней среды.

Мы нашли далее, что серое и белое вещество головного мозга отличаются не только общим количеством содержащихся в них белков, но и качеством белковых веществ, т. е. соотношением отдельных белковых фракций.

Установлено, что переход отдельных областей коры больших полушарий из состояния относительного покоя в состояние повышенной деятельности связан с усилением процессов азотистого обмена в них.

В Институте биохимии было выяснено, наконец, наличие в коре больших полушарий, наряду с морфологической и функциональной топографией, также и химической топографии.

Много внимания уделено в наших исследованиях углеводному обмену. Прежде всего показано, что обмен углеводов в мозгу идет с образованием ряда таких же промежуточных фос-

форсодержащих соединений, как и при гликолизе в мышцах, и что активность гликолиза мозговой ткани меняется во время онтогенетического развития мозга и является неодинаковой в функционально различных отделах головного мозга.

Изучение ферментов углеводного обмена в головном мозгу обнаружило наличие в нем очень активной амилазы, под влиянием которой и происходит в основном распад полисахаридов в ткани головного мозга. Доказано также наличие в ней гексокиназы, фосфоглюкомутазы, фосфатазы, альдолазы и аденозинтрифосфатазы и изучены их свойства, причем установлено, что функционально более сложные отделы головного мозга характеризуются большей активностью ферментов углеводного обмена.

За последние годы резко возросло число учреждений и лиц, которые включились (или переключились) в изучение вопросов биохимии нервной системы. Ведь изучение этих вопросов приблизит то время, когда, как говорил И. П. Павлов, «точное и полное знание нашего высшего органа — головного мозга — сделается нашим подлинным достоянием, а с этим и главной основой прочного человеческого счастья».

Наглядным показателем роста исследований по биохимии нервной системы может быть сравнение программы двух научных конференций по биохимии нервной системы: одной, которая состоялась в январе 1938 г. также в Киеве и также была созвана нашим Институтом биохимии Академии наук УССР, и второй — нынешней конференции по биохимии нервной системы. На первой конференции прочитано только 11 докладов — все, что было заявлено; из них пять вышли из Института биохимии Академии наук УССР, два — с кафедры биохимии Горьковского медицинского института, руководимой проф. Г. Я. Городисской, остальные были сделаны проф. С. Я. Капланским и др. Таким образом, в то время работы в области биохимии нервной системы производились только в очень небольшом числе биохимических учреждений.

И возьмите программу конференции 1953 г. В ней 24 доклада, причем большое количество заявленных докладов не могло быть включено в программу конференции из-за недостатка времени. С другой стороны, программа конференции свидетельствует о том, что сейчас вопросы биохимии нервной системы разрабатываются в большом числе научных учреждений Москвы, Ленинграда, Киева, Харькова, Тбилиси, Минска, Одессы, Витебска и других городов.

Павловские сессии указали, что основной линией дальнейшего прогресса биохимии должно быть развитие функционального направления. Об этом кратко сказал в своем докладе акад. К. М. Быков и более подробно говорил акад. В. А. Энгельгардт, а также проф. Г. Е. Владимиров. Эта необходимость

дальнейшего развития функционального направления была подчеркнута мною в докладе на павловской сессии Академии наук УССР, когда я говорил, что «перед советской биохимией животных и человека, которая должна быть павловской биохимией, в качестве основной задачи стоит изучение обмена веществ целостного организма при различных функциональных состояниях и воздействиях внешней среды, выяснение связи между специфическими функциями органов и систем и особенностями их обмена, в первую очередь нервной системы, мышечной и железистой тканей, и вскрытие механизма регуляции обменных процессов нервной системой».

И. П. Павлов не раз указывал, что основными процессами, характеризующими высшую нервную деятельность, являются процессы возбуждения и торможения. В связи с этим одной из важнейших задач советской биохимии является изучение закономерностей обмена веществ в головном мозгу при возбуждении и торможении для познания биохимической сущности этих физиологических процессов, лежащих в основе деятельности центральной нервной системы.

Такие исследования должны помочь вскрыть существующие в организме регуляторные механизмы процессов обмена веществ и, следовательно, приблизить нас к достижению основной цели — возможности активно воздействовать на обмен веществ.

Исходя из этих соображений, мы в Институте биохимии Академии наук УССР в течение последних трех лет, продолжая наши исследования по изучению процессов углеводного обмена в мозговой ткани, основное внимание направили на изучение некоторых сторон обмена веществ головного мозга животных, создавая в эксперименте либо состояние возбуждения, либо состояние торможения нервной деятельности.

При постановке этих исследований приходится учитывать возможность различных подходов. Состояние возбуждения и торможения в центральной нервной системе может быть вызвано в эксперименте различными путями. Здесь могут быть использованы условные и безусловные раздражители, различные по силе, натуральные или чисто экспериментальные, к которым должны быть отнесены разнообразные физические воздействия на организм, и целый ряд средств из арсенала медикаментозных препаратов.

Для нас было ясно, что от того, чем вызывается то или иное состояние нервной системы, могут зависеть и некоторые особенности процессов обмена веществ. Однако, считая своей первой задачей установление общих черт обмена веществ головного мозга при возбуждении и торможении, мы нашли возможным на первом этапе воспользоваться фармакологическими средствами, чтобы, получив определенные данные и установив известные закономерности общего порядка, перейти затем к

использованию как безусловных, так и условных раздражителей.

Наши исследования были направлены на изучение характера обмена нуклеиновых кислот, углеводов и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Нуклеиновые кислоты, начало изучению которых в мозгу было положено еще А. Я. Данилевским в прошлом столетии, играют особенно важную роль в процессах тканевого белкового обмена. Углеводы представляют собой главный энергетический источник деятельности головного мозга. АТФ, по-видимому, является в нервной ткани, как и в мышечной, главным связующим звеном между процессами освобождения энергии и теми процессами обмена веществ, которые составляют биохимическую специфику деятельности нервной ткани.

В качестве показателей состояния обмена нуклеиновых кислот исследовались отдельно содержание рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот и активность фермента дезоксирибонуклеазы. В ткани головного мозга, как и в других тканях, содержатся и та и другая нуклеиновые кислоты, причем первой приблизительно в три раза больше, чем второй. Относительно рибонуклеиновой кислоты известно, что она играет важную роль в процессах, связанных с синтезом белковых веществ. Фермент дезоксирибонуклеаза обеспечивает первый этап обмена дезоксирибонуклеиновой кислоты, а именно ее расщепление.

В качестве показателей углеводного обмена мы определяли содержание преформированной молочной кислоты и полисахаридов (свободных и связанных), активность гликолиза и активность ферментов — гексокиназы, амилазы и фосфорилазы.

Чтобы получить более полное представление о роли фосфорных соединений в нервной ткани при различных функциональных состояниях, мы изучали кроме АТФ фракции кислоторастворимого фосфора, неорганического фосфора, а также фосфолипиды (насыщенные и ненасыщенные).

Опыты проводились на кроликах, а также на собаках и крысах. При исследованиях подобного рода, когда необходимо изучать состав и процессы обмена веществ в головном мозгу в момент определенного функционального состояния, очень большое значение имеет способ умерщвления животного и фиксирование процессов обмена веществ в мозгу. Для этого на первом этапе нашей работы быстро отсекалась голова животного, извлекались полушария головного мозга и замораживались жидким воздухом. Другой способ заключается в том, что отсеченная голова непосредственно замораживается жидким воздухом и затем уже из черепной коробки извлекаются большие полушария головного мозга. Этот способ применим в опытах с мелкими животными, ибо у крупных проходит некоторый

промежуток времени между моментом отсечения головы и замерзанием мозга, хотя и небольшой, однако может быть достаточным для того, чтобы произошли изменения в содержании лабильных фосфорных соединений.

В момент отсечения головы часто появляются судороги и возникают раздражения, которые могут повлиять на лабильные фосфорные соединения и исказить истинную картину их содержания, характерную для данного функционального состояния мозга. Для того, чтобы избежать таких влияний, можно использовать введение животному перед отсечением головы гексенала: внутривенное введение 1 *мл* 10%-ного раствора гексенала приводит к мгновенной смерти в результате паралича дыхательного центра. Этот прием мы использовали в ряде наших опытов последнего периода.

Возможно еще погружение в жидкий воздух целого животного, как поступает Е. А. Владимирова с крысами, применяя для этого сконструированную ею клетку. Однако попадание целого животного в жидкий воздух, несомненно, очень сильно, хотя бы и кратковременно, раздражает кожные анализаторы, и эти раздражения успевают передаваться в мозг раньше, чем он замерзает, и могут вызывать в нем сдвиги процессов обмена веществ, изменяющие картину, характерную для изучаемого функционального состояния. Все это диктует необходимость тщательно подбирать способ умерщвления животного, особенно когда дело идет об исследованиях ферментов, учитывать возможные погрешности, строго критически подходить к оценке результатов и тщательно их контролировать.

Состояние возбуждения мы вызывали первитином, который подобно фенамину находит широкое применение в качестве стимулятора высшей нервной деятельности, и кардиазолом, являющимся также практически используемым препаратом.

Мы нашли [1, 2, 3], прежде всего, что в результате сильного возбуждения, доводящего животное до судорог (введение больших доз кардиазола или раздражение электрическим током) и приводящего к истощению нервной системы, уменьшается содержание полисахаридов и АТФ в головном мозгу.

В исследованиях более физиологического порядка, когда возбуждение вызывалось одноразовым введением небольших доз первитина (5—7 *мг* на 1 *кг* веса) или кардиазола (50—70 *мг* на 1 *кг* веса) за 4 *час* до умерщвления животного, мы нашли, что различные возбуждающие вещества вызывают неодинаковые изменения в обмене веществ в головном мозгу [1].

При возбуждении, вызванном первитином, обладающим стимулирующим влиянием на высшую нервную деятельность и повышающим работоспособность нервной системы, интенсивность анаэробного гликолиза оказывается повышенной и по сравнению с нормой и по сравнению с кардиазоловым возбуж-

дением [4]. Содержание АТФ при возбуждении с помощью первитина оказывается повышенным, в то время как при кардиазоловом возбуждении оно почти не отличается от нормы. Очевидно, под влиянием первитина создаются условия, способствующие повышению интенсивности окислительного обмена, что и связано с интенсивным ресинтезом АТФ, чего не наблюдается при введении кардиазола. Содержание нуклеиновых кислот при возбуждении, вызванном первитином, почти не меняется.

Наиболее подходящим методом для изучения сложных, обладающих большой скоростью биохимических процессов, лежащих в основе деятельности центральной нервной системы и соответствующих чрезвычайно сложным и быстрым физиологическим процессам, характеризующим высшую нервную деятельность, является применение радиоактивных, или меченых, атомов. Этот метод позволяет изучать не только количественные изменения содержания того или иного вещества в данной ткани, но и скорость проникновения и выведения этого вещества, равно как и скорость его ферментативного синтеза и распада. Ввиду этого мы изучали также обмен нуклеиновых кислот с помощью радиоактивного фосфора P^{32}. Радиоактивный фосфор вводился внутривенно одновременно с первитином.

Чтобы получить представление о том, как меняется скорость обмениваемости нуклеиновых кислот при возбуждении, мы определяли удельную активность их фосфора. Исследования показали, что удельная активность для рибонуклеиновой кислоты остается почти неизменной. Следовательно, можно считать, что при возбуждении, вызванном первитином, резких изменений в обмене нуклеиновых кислот не наступает [5].

Таким образом, наши исследования показали, что различные возбуждающие вещества по-разному влияют на обмен веществ в головном мозгу и что с этим связаны различия в физиологическом эффекте при их применении: при первитине изменения в обмене веществ характеризуются усилением обменных процессов в головном мозгу и накоплением биохимически и физиологически активного вещества — АТФ, что и обеспечивает повышенную активность коры головного мозга. Наши биохимические данные подлинным образом вскрывают причины различного физиологического эффекта разных возбуждающих средств.

Принимая во внимание, что характер возбуждения может быть различным как в зависимости от природы возбуждающего вещества (фармакологического средства), так и от продолжительности его воздействия на нервную систему, мы сочли необходимым изучить обмен фосфорных соединений в различные сроки после введения первитина или кардиазола (через 1, 2 и 4 *час*).

Исследования показали [6], что при возбуждении, вызванном введением первитина, содержание АТФ в головном мозгу через 1 *час* после введения первитина оказывается пониженным, затем повышается и через 2 *час* доходит до нормальных величин; продолжая повышаться дальше, содержание АТФ через 4 *час* после введения первитина оказывается значительно повышенным по сравнению с нормой. Таким образом, эти данные подтвердили результат вышеуказанных исследований, в которых содержание АТФ в головном мозгу определялось через 4 *час* после введения первитина. Вместе с тем они показали, что в различные периоды возбуждения обмен АТФ протекает неодинаково.

Изменения в содержании неорганического фосфора дают обратную картину: в течение первых 2 *час* содержание неорганического фосфора оказывается несколько повышенным, а через 4 *час* — пониженным по сравнению с нормой.

Другая картина наблюдается при возбуждении, вызванном кардиазолом. Содержание АТФ через 1 *час* после введения кардиазола оказывается повышенным, а затем падает и уже через 2 *час*, а особенно через 4 *час* оказывается пониженным по сравнению с нормой. Изменения содержания неорганического фосфора дали обратную картину: в течение первых 2 *час* оно было пониженным, а через 4 *час* — повышенным по сравнению с нормой.

Итак, эти опыты, углубляя ранее полученные данные, еще раз показали, что первитин и кардиазол, обладающие различным физиологическим действием, оказывают неодинаковое влияние на обмен АТФ в головном мозгу.

Мы предприняли также изучение обмена АТФ с помощью радиоактивного фосфора. Животных умерщвляли через 1, 2 и 4 *час* после введения первитина или кардиазола (одновременно с радиоактивным фосфором) и определяли относительную удельную активность фосфора АТФ, представляющую собой отношение удельной активности АТФ к удельной активности неорганического фосфора.

Исследования показали, что относительная удельная активность фосфора АТФ при первитиновом и кардиазоловом возбуждении различна. При возбуждении, вызванном введением первитина, относительная удельная активность фосфора АТФ является повышенной по сравнению с нормой в течение первых 4 *час* после введения первитина, что говорит о повышенном обмене АТФ за период от 1 до 4 *час* после введения первитина.

Относительная удельная активность фосфора АТФ при возбуждении, вызванном кардиазолом, является в течение первых 3 *час* пониженной по сравнению с нормой и только к 4 *час* приближается к норме; это говорит о пониженной обмениваемости фосфора АТФ при возбуждении, вызванном кардиазолом.

Следовательно, при первитине обмен АТФ выше, чем при кардиазоле.

Таким образом, и с помощью метода меченых атомов мы также получили данные, говорящие о том, что первитин и кардиазол оказывают различное влияние на процессы обмена веществ в ткани головного мозга, в частности на обмен АТФ, и что эти биохимические различия и обуславливают различный физиологический эффект при применении этих веществ, в частности то, что первитин стимулирует центральную нервную систему, устраняет утомление и повышает работоспособность, а кардиазол, возбуждая кору мозга, не повышает ее работоспособности.

Изучение фосфолипидов при первитиновом возбуждении показало, что как в общем содержании фосфолипидов, так и в содержании фракций насыщенных и ненасыщенных фосфолипидов в течение 4 *час* после введения первитина заметных изменений не наблюдается [7].

Однако применение радиоактивного фосфора дало возможность установить, что внедрение фосфора в обе фракции фосфолипидов при первитиновом возбуждении происходит иначе, чем в норме: относительная удельная активность фосфора насыщенных фосфолипидов к концу 1 *час* оказывается сильно повышенной по сравнению с нормой, затем падает, к 3 *час* сравнивается с нормой, а к 4 оказывается ниже нормы. Удельная активность ненасыщенных фосфолипидов в течение первых 2 *час* несколько выше нормы, а затем оказывается пониженной по сравнению с нормой. Таким образом, эти данные говорят о том, что при изменении функционального состояния нервной системы обмен фосфолипидов меняется и что они, стало быть, не являются инертными веществами, а активно участвуют в обмене веществ.

Дальнейшим развитием наших работ по изучению обмена веществ в головном мозгу при возбуждении нервной деятельности явились исследования с хроническим перевозбуждением, доведенным до нарушения нервной деятельности.

В наших опытах хроническое перевозбуждение вызывалось раздражением электрическим током или нарушением физиологического сна. В первом случае мы ежедневно в течение длительного времени (один-полтора месяца) воздействовали на крыс, помещенных в специальную электродную клетку по методу Петровой, электрическим током силою в 25—40 *в* (в течение 10 *мин* по 1 *мин* с интервалами в 2 *мин*). Крысы подвергались исследованию через 30 *мин* после последнего раздражения. Во втором случае для нарушения сна в течение трех суток крыс помещали в барабан, который вращался в течение 30 *сек* с интервалами в 5 *мин*.

Исследования показали, что активность гликолиза в головном мозгу при хронической вынужденной бессоннице несколько

снижается. Содержание гликогена почти не меняется. Содержание АТФ уменьшается. При перевозбуждении, вызванном раздражением электрическим током, содержание АТФ также понижается.

Изучая с помощью радиоактивного фосфора обмен фосфора АТФ при вынужденной бессоннице, мы нашли, что удельная активность фосфора снижается. По-видимому, в наших условиях эксперимента перевозбуждение влечет за собой истощение нервной системы, приводящее к снижению обмена лабильных фосфорных соединений.

В наших исследованиях обмена веществ в головном мозгу при торможении высшей нервной деятельности в качестве фармакологического средства, вызывающего торможение, применялся мединал в дозировках, приближающих наркотический сон к естественному; находясь в мединаловом сне, животные реагировали на шум, прикосновения и т. п.

Мы отдавали себе отчет в том, что естественный сон вызывается предшествовавшей деятельностью животного, а фармакологическое средство «навязывает» сон, так как для его наступления не было побудительных причин в самом организме. Поэтому особенности обмена веществ при наркотическом сне могут и не соответствовать вполне таковым для естественного сна.

Изучение обмена нуклеиновых кислот у крыс при длительном наркотическом сне показало, что активность фермента дезоксирибонуклеазы возрастает довольно значительно и тем сильнее, чем длительнее сон. В то же время в содержании и рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот наблюдаются лишь небольшие сдвиги. Сопоставление изменений активности фермента дезоксирибонуклеазы с изменениями содержания нуклеиновых кислот указывает на то, что при наркотическом сне имеет место активный обмен нуклеиновых кислот, причем процессы синтеза преобладают над процессами распада, так как, несмотря на значительное повышение активности деполимеризующего фермента, содержание нуклеиновых кислот почти не меняется.

Что касается углеводного обмена при наркотическом сне, то активность гликолиза в мозгу кроликов была достаточно высокой, оставаясь почти на уровне нормы; содержание полисахаридов было повышено, активность гексокиназы немного понижена [8], а активность амилазы и фосфорилазы оставалась в пределах нормы. Все это говорило о том, что обмен углеводов оставался на достаточно высоком уровне [1, 2]. Содержание АТФ было увеличено.

По И. П. Павлову, торможение является процессом, охраняющим нервные клетки от истощения и способствующим их восстановлению. Наркотический сон — это модель охранитель-

ного торможения. Согласно учению И. П. Павлова об охранительном торможении, состояние сна вовсе не означает бездеятельности мозга и приостановки в нем жизненных процессов; эти процессы могут быть даже не ослаблены, и они в основном направляются на восстановление работоспособности мозга.

Полученные нами данные являются попыткой осветить биохимическую сторону сна как охранительного торможения. Эти данные показывают, что при наркотическом сне обмен веществ не затихает, не ослабляется, что он, наоборот, протекает активно. Повышается активность некоторых ферментов, на достаточно высоком уровне остается обмен углеводов и обмен нуклеиновых кислот, повышается содержание АТФ. Во время сна процессы синтеза преобладают над процессами распада, а это и обуславливает восстановление работоспособности мозга.

Изложенные результаты небольшой части наших исследований в области функциональной биохимии головного мозга подтверждают физиологические указания И. П. Павлова о характере течения процессов в нервной ткани при изучавшихся нами физиологических состояниях и говорят, мне кажется, о правильности избранного нами пути биохимической расшифровки основных функциональных состояний центральной нервной системы.

В других наших исследованиях затрагивались вопросы взаимосвязи между рабочими органами и высшими отделами центральной нервной системы как в направлении изучения изменений в обмене веществ периферических органов (печень) при функциональных изменениях коры головного мозга, так и в направлении изучения влияния периферии (печень) на обмен в мозгу [9]. Исследовалось также влияние одностороннего воздействия на определенные рецепторные поля на кору мозга и было показано, что оно приводит к возникновению более или менее стойкой ассиметрии обмена в больших полушариях головного мозга [10].

Сейчас изучение биохимии нервной системы, и в частности биохимии головного мозга, идет у нас в Советском Союзе широким фронтом, о чем свидетельствуют доклады, помещенные в настоящем сборнике.

Обмен веществ в головном мозгу при различных функциональных состояниях изучается в настоящее время в ряде научных учреждений нашей социалистической Родины. Ряд исследователей, например Г. Е. Владимиров, Е. А. Владимирова, подобно нам, занимается изучением обмена веществ мозга при возбуждении и торможении нервной деятельности. Другие для изучения обмена веществ в мозгу пользуются методом сравнительно-биохимического исследования (Е. М. Крепс). Обмен веществ при различном функциональном состоянии, а также особенности обмена веществ в ткани головного мозга изуча-

ются В. А. Энгельгардтом, П. А. Кометиани, В. С. Шапотом, А. М. Кузиным. Нет сомнения, что коллективная разработка этой важной проблемы — проблемы обмена веществ головного мозга при различном функциональном состоянии, особенно при возбуждении и торможении, активная творческая критика и обсуждение полученных результатов и методов исследования дадут возможность советским биохимикам в короткий срок добиться биохимической расшифровки основных функциональных состояний.

Не подлежит сомнению, что при изучении и составлении биохимической характеристики этих основных процессов, характеризующих нервную деятельность, нужно уделить особое внимание белкам головного мозга, что и делается в некоторых лабораториях Советского Союза. Однако в этом направлении делается пока очень мало; работы по белковому обмену должны быть углублены и расширены, причем нужно обратить особое внимание на белковые комплексы нервной ткани.

Большое внимание уделяется в СССР изучению превращения энергетических веществ в мозгу (А. В. Палладин и сотр., Г. Е. Владимиров и сотр., и др.); вполне возможно, что этот путь даст наиболее убедительные сведения по интересующему нас вопросу.

Важной областью биохимии нервной системы является изучение биохимической основы нервной регуляции, обмена медиаторов и гормонов. Этому вопросу также уделяется большое внимание советскими учеными (Х. С. Коштоянц, А. М. Утевский, Д. Е. Альперн, П. А. Кометиани). Изучаются физико-химические процессы при нервной деятельности (Г. М. Франк).

Нужно также помнить, что функциональная биохимия нервной системы не может считаться достаточно полноценной и всеобъемлющей без привлечения клинических исследований, без совместной работы с патологами, нейрохирургами и психиатрами (А. Д. Сперанский, В. П. Протопопов); лишь при их участии мы можем получить данные о биохимии мозга человека при патологических состояниях.

Все мы, советские биохимики, согласны, что основным направлением нашей науки является функциональная биохимия. Это общее положение не отрицает и не умаляет ценности изучения отдельных этапов превращения веществ в тканях животного организма, ферментативного анализа тканей — всего того, что получило наименование динамической биохимии. Точно так же функциональная биохимия не включает, а предполагает предварительное и параллельное глубокое изучение химического состава нервной ткани и ее структурных элементов (ядро, цитоплазма). Подобные исследования не должны быть исключены из круга деятельности советских биохимиков, но работы динамического и описательного порядка всегда должны быть

подчинены разрешению задач функциональной биохимии. Тем самым, используя наиболее тонкие средства биохимического, физико-химического и морфологического исследования, можно избежать возможности разрыва между биохимическим анализом и физиологической значимостью его результатов, разрыва, который имеет место в значительной части работ зарубежных, особенно американских и английских, биохимиков и имел место в работах отдельных советских ученых.

Основной задачей биохимии центральной нервной системы, и особенно головного мозга, является в первую очередь выяснение специфических особенностей состава и обмена веществ, благодаря которым осуществляется биологическая роль центральной нервной системы как органа постоянного уравновешивания отношений между животным организмом и внешней средой.

Далее, в задачи функциональной биохимии входит изучение закономерностей обмена веществ центральной нервной системы при различных уровнях ее активности в конкретных условиях внешней среды, воздействующей на организм (питание, метеорологические факторы и т. п.), с учетом биологических особенностей животного и человека (возраст, пол и т. д.).

Отсюда следует, что изучение биохимии нервной системы требует исследования ее обмена веществ не как какого-то абстрактного явления, а во всех разнообразных состояниях, возникающих при изменении конкретных условий, из которых слагается внешняя среда, и при учете потребностей организма, связанных хотя бы с его развитием.

Наконец, функциональная биохимия включает в себя установление обменного и функционального взаимодействия органов и систем органов, биохимическую характеристику осуществления центральной нервной системой и ее высшим отделом — корой головного мозга — регуляции этих отношений и связей. Здесь проблема химизма наиболее тесно сочетается с нервизмом.

Представление о функциональном единстве нервной системы, благодаря которому создаются функциональное и обменное единство организма, его неразрывная связь с окружающей средой, не исключает, а настойчиво требует разного подхода к изучению биохимии тех или иных отделов нервной системы. Точно так же, как обмен веществ периферических нервов отличается от обмена веществ в центральной нервной системе, своеобразными чертами обмена веществ обладают мозжечок и большие полушария, белое и серое вещество этих полушарий и, наконец, определенные области коры больших полушарий, функционально и морфологически неравноценные.

Это вытекает не только из наших общих представлений о взаимной обусловленности обменных функций и морфологии

живых организмов. Оно основывается также на вышедших из нашего института давних работах, в которых установлено положение о химической топографии коры головного мозга. Можно спорить о целесообразности данного термина, можно внести на основании более новых наших работ некоторые изменения в его содержание, учитывая, например, возможность функционального видоизменения биохимии определенных частей нервной системы, но в общем он выражает совершенно объективную закономерность. Эту закономерность нельзя не учитывать при постановке биохимических исследований нервной системы. Биохимик должен учитывать данные, полученные для изучаемого объекта физиологами и морфологами.

Своеобразие обмена веществ нервной системы и ее элементов слагается в ее филогенезе и онтогенезе. Вот почему для правильного понимания причин, которыми оно обусловлено, для определения меры лабильности обмена (а это необходимо, если мы ставим своей целью овладеть средствами воздействия на обменные процессы в нервной системе) возникает надобность в сравнительно-биохимических исследованиях. Поэтому нам нужны данные, которые показывают особенности состава и биохимических свойств нервной системы животных на определенных ступенях их онтогенетического развития, говорят об особенностях обмена веществ нервной системы, особенно высших ее отделов, у животных, принадлежащих к близким систематическим единицам, но ведущих различный образ жизни в естественных условиях. Наконец, к этой же категории важных для нас материалов следует отнести изучение биохимической перестройки нервной системы при значительных изменениях условий обитания животного организма или изменении его физиологического состояния (возраст, беременность, лактация).

При всех этих сравнительных исследованиях могут возникнуть некоторые методические затруднения, которые способны в значительной степени обесценить полученные данные. Нельзя, скажем, игнорировать то, что на разных ступенях онтогенеза мозг и вся нервная ткань содержит различные количества воды, что относительный вес мозга по отношению к весу тела не одинаков, что происходит изменение соотношения массы отдельных частей центральной нервной системы, изменяется соотношение серого и белого вещества больших полушарий головного мозга. Все это необходимо учитывать при формулировке выводов.

Вся работа по изучению физиологии и биохимии головного мозга должна вестись биохимиками и физиологами совместно, в постоянном контакте, а также в контакте с морфологами и клиницистами.

Литература

1. Палладин А. В.— Вестн. АН СССР, **10**, 37, 1952.
2. Палладин А. В.— Биохимия, **17**, 456, 1952.
3. Хайкина Б. И., Гончарова Е. А., Михайловская Л. А.— Укр. біохім. журн., **24**, 39, 1952.
4. Палладин А. В., Хайкина Б. И., Полякова Н. М.— ДАН СССР, **84**, 777, 1952.
5. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— Укр. біохім. журн., **25**, 3.
6. Палладин А. В. и Рыбина А. А.— ДАН СССР, **91**, 903, 1953.
7. Рыбина А. А. Дисс., К., 1953.
8. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, **91**, 347, 1953.
9. Чепинога О. П., Сквирская Э. Б., Рукина Л. П. и Силич Т. П.— Укр. біохім. журн., **24**, 177, 1952.
10. Лахно Е. В. и Чаговец Р. В.— ДАН СССР, **91**, 133, 1953.
11. Палладин А. В.— Журн. высш. нервн. деят., **3**, 801, 1953.

Би
гол

Од
с тем
пробле
основ
га и о
трудно
вых ст
веществ
соедин

Одн
ментал
динами
мозга,
цифику

В н
ваний

[1] До
в 1955 г.
gress of
1956, стр.

Биохимия головного мозга[1]

Одной из наиболее интересных и увлекательных и вместе с тем одной из наиболее сложных проблем биохимии является проблема биохимии головного мозга, проблема химических основ его деятельности. Исследование химического состава мозга и особенностей обмена веществ в нем представляет большие трудности благодаря многообразию клеточных и проводниковых структур, сложнейшему распределению серого и белого вещества, чрезвычайному богатству ткани мозга лабильными соединениями.

Однако в настоящее время уже имеется большой экспериментальный материал как в области биохимической статики и динамики мозга, так и в области функциональной биохимии мозга, который позволяет в известной мере проникнуть в специфику нервной деятельности.

В настоящей статье я хочу изложить результаты исследований по биохимии головного мозга, ведущихся ряд лет в

[1] Доклад на IV Международном биохимическом конгрессе в Брюсселе в 1955 г. Дополнен и переработан (Proceedings of the IV International Congress of Biochemistry, Brussels, 1955; Academic Press. Inc. Publ.— New York, 1956, стр. 375, 400).

Институте биохимии Академии наук Украинской ССР, равно как результаты новейших исследований в этой области других ученых.

Основным положением современной физиологии является представление о целостности и пластичности животного организма, неразрывно связанного с изменяющейся средой, влияющей на его состояние, на развитие и изменение его функциональных свойств и форм как в онтогенезе, так и в филогенезе.

У высших животных, и особенно у человека, целостность организма и его взаимодействия с внешней и внутренней средой регулируется и организуется, как особенно наглядно показали исследования Сеченова и Павлова, центральной нервной системой, которая коррелирует все функции животного организма.

Перед современной биохимией животных и человека, которая должна быть функциональной биохимией, в качестве основной задачи стоит изучение обмена веществ целостного организма при различных функциональных состояниях и воздействиях внешней среды, выяснение связи между специфическими функциями органов и систем и особенностями их обмена, в первую очередь нервной системы, и вскрытие механизма регуляции нервной системой процессов обмена веществ.

В наших исследованиях по биохимии головного мозга мы ставили себе задачей выяснить, существуют ли отличия в химическом строении отдельных участков головного мозга, выполняющих различные функции, и в обмене веществ в них, изменяются ли и как процессы обмена веществ в отдельных частях головного мозга при различном функциональном состоянии их и под влиянием тех или иных факторов.

МЕТОДЫ РАБОТЫ С МОЗГОМ

Для изучения связи между функциональными изменениями и обменом веществ в головном мозгу исследователи прибегали как к опытам in vivo, так и к опытам in vitro.

Опыты на срезах и мозговых кашицах в функционально-биохимических исследованиях могут иметь только подсобное значение, так как опыты in vitro могут только вскрыть механизм реакций обмена веществ, тогда как опыты in vivo,— физиологическое их значение и роль в функции.

Получение срезов мозговой ткани, которая характеризуется быстро протекающим обменом, исключительной чувствительностью к физиологическим воздействиям, может приводить к распаду целого ряда соединений, имеющих первостепенное значение для мозга, в частности к распаду фосфокреатина, АТФ, кодегидразы. Далее, раздражение нервных элементов, не имеющих естественной связи с другими участками мозга, может

дать иную картину, чем та, которая имеется в целом мозге; в неповрежденном целом мозге явления могут протекать иначе, чем в срезах. Это подтверждается результатами некоторых исследований, показавших, что один и тот же агент может вызвать в опытах in vitro эффект другой или даже противоположный тому, который наблюдается in vivo. Так, например, под влиянием некоторых барбитуратов содержание фосфокреатина в мозгу в опытах in vivo повышается [1, 2], а in vitro понижается [3]; содержание неорганических фосфатов изменяется также в противоположных направлениях. Правда, в некоторых случаях определенные воздействия дают одинаковый эффект и в опытах in vivo, и в опытах на срезах; так, например, наркотики тормозят дыхание и срезов мозга [4], и неповрежденного мозга животных и человека [5]. Поэтому для получения ряда предварительных данных можно, с учетом возможных погрешностей и с определенными оговорками, пользоваться и при изучении проблем функциональной биохимии мозга опытами in vitro.

С другой стороны, хотя опыты in vivo, опыты на целых животных и связаны с целым рядом методических трудностей, только они могут дать окончательный ответ о связи между определенным функциональным изменением и определенными процессами обмена веществ в мозгу.

При изучении состава и обмена веществ в мозгу в момент определенного функционального состояния, особенно обмена лабильных фосфорных соединений, очень большое значение имеет способ умерщвления животного и фиксирования процессов обмена в мозгу.

Для этого Kerr [6] применил в 1935 г. замораживание мозга жидким воздухом: он анестезировал животных и затем у больших животных при искусственном дыхании вскрывал черепную крышку и выливал жидкий воздух на полушария (у маленьких животных черепной крышки не вскрывал) и после этого извлекал мозг. При такой постановке опытов нужно иметь в виду, что анестезия сама по себе может вызвать изменения в обмене веществ.

Чтобы избежать этого, можно сперва быстро отсечь голову животного, извлечь полушария мозга и заморозить их в жидком воздухе или быстро отсеченную голову бросить в жидкий воздух и затем уже, после замораживания, извлечь мозг из черепной коробки. Отсечение головы само вызывает резкое раздражение мозга с соответствующим распадом лабильных соединений. Чтобы избежать этого, можно использовать введение животному перед декапитацией гексенала (1 *мг* 10%-ного раствора), вызывающее мгновенную смерть. Зависимость результатов определения АТФ и креатинфосфата от способа работы с мозгом (замораживание мозга in situ, замораживание

после декапитации, перерезывание спинного мозга, наркоз) особенно ясно видна из работы Фердмана и Дворниковой [7].

Возможно еще [8, 9] погружение в жидкий воздух целых животных (крыс, мышей). Однако попадание в жидкий воздух целого животного, несомненно, сильно, хотя и кратковременно раздражает кожные анализаторы, и раздражения из них успевают подействовать на мозг раньше, чем он замерзнет, и могут вызвать изменения в обмене веществ.

В течение последних двух десятилетий для изучения обмена веществ в нервной ткани широко используются радиоактивные изотопы.

Применение радиоактивных изотопов дало, прежде всего, возможность установить, что многие из составных химических веществ головного мозга, о которых раньше думали, что они в мозгу взрослых животных не подвергаются изменениям, в действительности непрерывно расщепляются и синтезируются.

При изучении процессов обмена в головном мозгу наиболее широко используется радиоактивный фосфор (P^{32}) как потому, что фосфорным соединениям принадлежит наиболее важная роль в обмене энергии нервной ткани, так и потому, что фосфорные соединения в первую очередь подвергаются превращениям.

БЕЛКОВЫЕ ВЕЩЕСТВА

Важная роль в функции центральной нервной системы, несомненно, принадлежит белкам; на это указывал уже Данилевский [10] в 1891 г. Однако в деле изучения белковых веществ мозга мы пока почти не продвинулись вперед по сравнению с исследованиями Ewald [11], Halliburton [12] и Данилевского.

Трудность изучения белковых веществ мозга связана с его богатством липоидами, с тем, что каждая попытка отделить липоиды от белков с помощью органических растворителей ведет к денатурации белковых веществ.

Как показали исследования ряда авторов [13], наибольшее количество белковых веществ содержится в коре больших полушарий головного мозга; дальше идет белое вещество головного мозга, затем спинной мозг и меньше всего белков содержится в периферических нервах. Изучение нами [14] различных участков серого вещества центральной нервной системы показало, что филогенетически наиболее молодой и функционально наиболее сложный участок серого вещества, а именно серое вещество больших полушарий головного мозга, содержит наибольшее количество белков; меньше их в сером веществе коры

мозжечка и в сером веществе подкорковых узлов и еще меньше в сером веществе спинного мозга.

Серое и белое вещество головного мозга, как показали исследования Палладина [15], отличаются друг от друга не только общим количеством содержащихся в них белков, но и соотношением отдельных белковых фракций: в сером веществе больше водорастворимых белков и меньше нерастворимого белкового остатка, чем в белом веществе.

В последнее время для изучения обмена белков стали пользоваться методом меченых атомов. Так, Friedberg, Tarver и Greenberg [16] изучали внедрение метионина, меченного радиоактивной серой (S^{35}), в белки различных органов крыс и нашли, что при внутривенном введении метионина мозг по интенсивности внедрения радиоактивной серы, иначе говоря, по скорости обновления белков, далеко уступает другим органам: при введении метионина интрацистернально (когда минуется барьер мозг — кровь) внедрение в мозг происходит интенсивнее, чем в другие органы и ткани. Авторы нашли также, что ход выключения меченого метионина из белков различных тканей хорошо соответствует ходу включения этой аминокислоты, и считают, что о скорости обновления белков правильнее судить по кривой выключения.

Gaitonde и Richter [17], считая, что показателем скорости синтеза белка может служить отношение удельной активности серы белков к удельной активности кислоторастворимой серы, пришли к выводу, что скорость синтеза белка в мозгу сравнительно высока (выше, чем, например, в печени).

Желая определить скорость обновления белков в различных отделах центральной нервной системы, Палладин и Вертаймер [18] изучали интенсивность включения метионина, содержащего меченую серу (S^{35}), в белки различных отделов мозга кошек. Исследования показали, что наибольшей скоростью обновления белков обладает серое вещество больших полушарий головного мозга и мозжечок, т. е. функционально наиболее сложные и филогенетически наиболее молодые отделы центральной нервной системы; наименьшей скоростью обновления белков обладает спинной мозг, т. е. функционально наименее сложный и филогенетически наиболее древний отдел центральной нервной системы. К спинному мозгу по интенсивности обновления белков приближается белое вещество больших полушарий. Другие отделы занимают среднее положение (рис. 8).

Это подтверждают наблюдения Cohn, Gaitonde и Richter [19], изучавших с помощью авторадиографического метода внедрение S^{35} после интраперитониального или интрацистернального введения S^{35}-метионина в белки головного мозга и нашедших, что внедрение идет более интенсивно в серое вещество, чем в белое вещество мозга.

Таким образом, если абсолютную скорость обновления белков мозга определить с достоверностью еще не удалось, то относительная скорость обновления белков в различных отделах мозга уже в известной мере выяснена.

Мы изучали [18] также с помощью меченого метионина интенсивность обновления белков при двух авитаминозах — С-авитаминозе и Е-авитаминозе. При С-авитаминозе наблю-

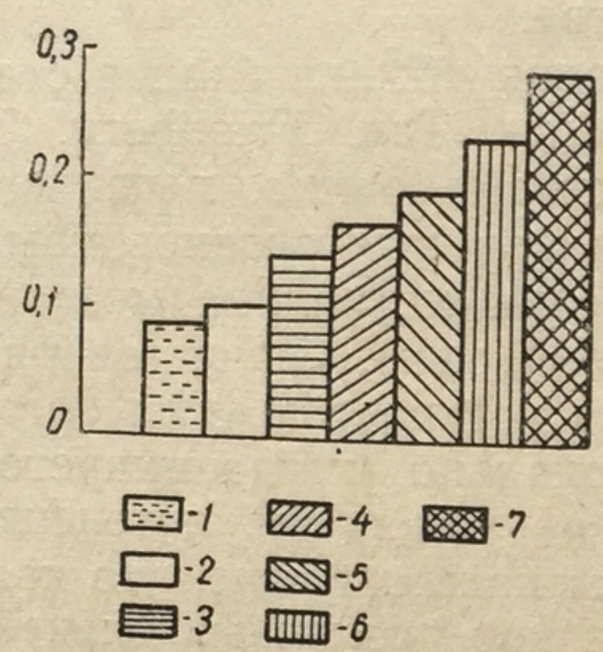


Рис. 8. Относительная удельная активность серы белков разных отделов мозга:

1 — спинной мозг, *2* — белое вещество больших полушарий, *3* — продолговатый мозг, *4* — средний мозг, *5* — зрительные чертоги, *6* — серое вещество больших полушарий, *7* — мозжечок.

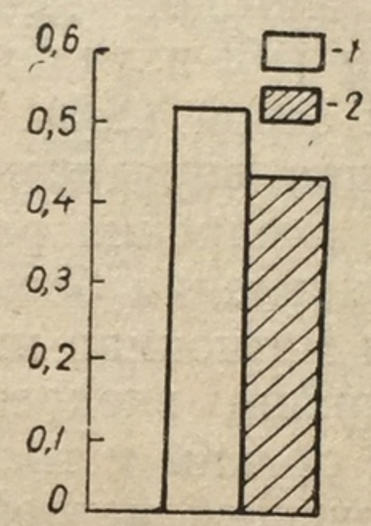


Рис. 9. Относительная удельная активность белков головного мозга морских свинок при С-авитаминозе:

1 — норма, *2* — С-авитаминоз.

дается небольшое снижение интенсивности обновления белков головного мозга морских свинок (рис. 9). Е-авитаминоз значительно сильнее влияет на обмен белков в головном мозгу. При Е-авитаминозе скорость обновления белков в больших полушариях головного мозга, в мозжечке и спинном мозгу кроликов снижается в среднем на 50%. Одно голодание вызывает у кроликов значительно меньшее снижение интенсивности обновления белков в больших полушариях и в мозжечке (рис. 10).

Важная роль в мозгу принадлежит нуклеопротеидам (рибонуклеопротеидам и дезоксирибонуклеопротеидам). Интересные данные о нуклеопротеидах получены Hyden [20] при исследовании замороженных срезов нервных клеток с помощью рентгенмикро-радиографического метода. Определяя содержание липоидов, пентозонуклеопротеидов и белков, он нашел, что с возрастом состав нервных клеток меняется и в них уменьшается содержание нуклеопротеидов, место которых занимают липопротеиды.

При усиленной деятельности нейрона (при адекватном раздражении) содержание нуклеопротеидов уменьшается, в то время как белковый остаток не меняется. Таким образом, из-

менения в веществе нервной клетки бывают двух типов: одни, наблюдаемые с возрастом, развиваются медленно; другие происходят постоянно и заключаются в распаде и восстановлении нуклеопротеидов; их можно рассматривать как химическую основу функции нейрона.

Изучая возрастные изменения структурных белков мозга белых крыс, Буланкин [21] с сотрудниками также нашел, что с возрастом идет вытеснение нуклеиновых кислот соединениями липоидного типа. Такие же возрастные изменения констатированы и в целой ткани мозга. Одновременно нуклеопротеиды обогащаются белком.

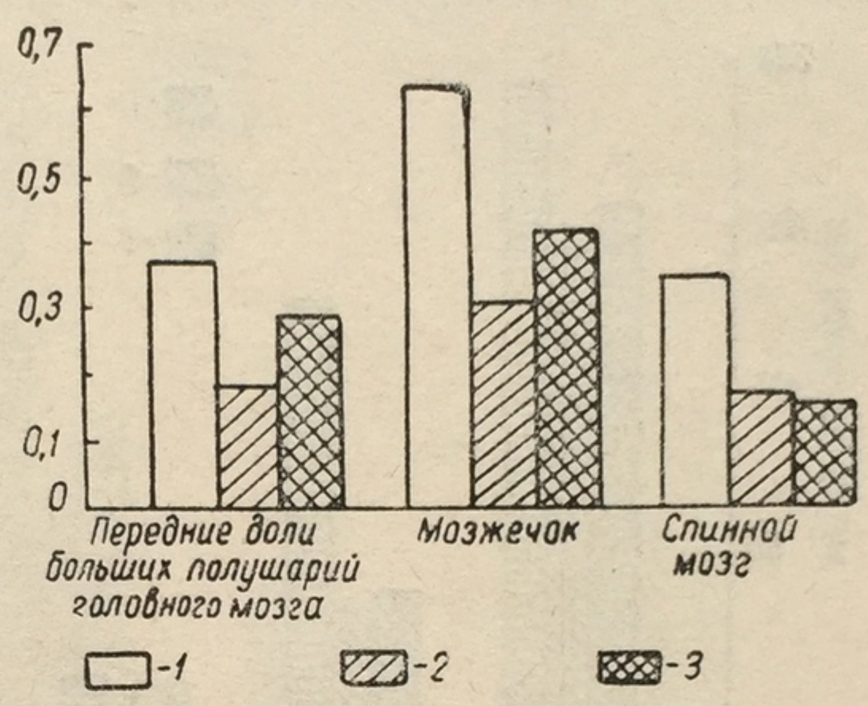


Рис. 10. Относительная удельная активность белков разных отделов центральной нервной системы кроликов при Е-авитаминозе и голодании:
1 — норма; *2* — Е-авитаминоз, *3* — голодание.

Литературные данные говорят о наличии определенного соответствия между интенсивностью синтеза белков и содержанием нуклеиновых кислот в тканях. Значительное количество нуклеиновых кислот в нервной ткани позволяет предположить, что они играют важную роль в деятельности нервной системы. Это и заставляет изучать обмен нуклеиновых кислот в мозговой ткани и его связь с физиологической деятельностью мозга.

Сквирская и Силич [22], изучая содержание нуклеиновых кислот в различных отделах центральной нервной системы, нашли, что кора головного мозга и белое вещество как по общему содержанию нуклеиновых кислот, так и по содержанию отдельных фракций близки друг к другу, при некотором преобладании их содержания в коре. В мозжечке содержание нуклеиновых кислот, особенно дезоксирибонуклеиновой кислоты, значительно выше, чем в сером и тем более в белом веществе больших полушарий головного мозга (рис. 11 и 12).

С помощью ранее разработанного Палладиным, Рашбой и Штутман метода [23] выделения ядер серого вещества головного мозга, который дал возможность установить, что нуклеопротеид ядер является в основном дезоксирибонуклеопротеидом и что в ядрах коры содержится 20—30% рибонуклеиновой кислоты и 70—80% дезоксирибонуклеиновой, было изучено [22] содержание нуклеиновых кислот в ядрах мозжечка. Оказалось, что в ядрах мозжечка количество рибонуклеиновой кислоты составляет 12—13% всех нуклеиновых кислот, а дезоксирибонуклеиновой — 87—88%, т. е. что в ядрах мозжечка рибонуклеиновой

кислоты меньше, чем в ядрах коры больших полушарий. Эти наблюдения заставляют думать о наличии определенной зависимости между составом клеточного ядра и функцией клеток.

Судя по активности деполимеризующих ферментов — рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, можно думать, что обмен нуклеиновых кислот протекает более интенсивно в сером веществе, чем в белом: активность рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы наиболее высока в сером веществе; она значительно ниже в белом веществе; мозжечок занимает среднее положение (см. рис. 12, табл. 8).

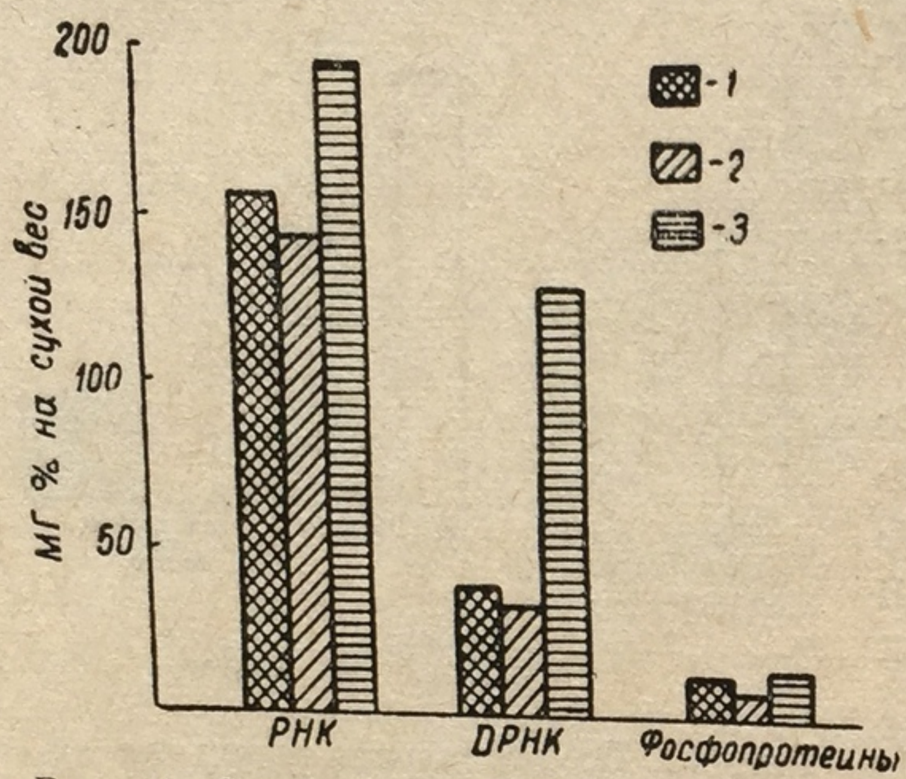


Рис. 11. Содержание некоторых фосфорных фракций в сером и белом веществе больших полушарий мозга и в мозжечке: *1* — серое вещество, *2* — белое вещество, *3* — мозжечок.

В последнее время уделяется много внимания методам определения нуклеиновых кислот в тканях, и в частности в мозгу, поскольку при фракционировании рибонуклеопротеидов по Шмидту и Тангаузеру они оказываются загрязненными другими веществами [24, 25, 26].

Исследования с помощью радиоактивного фосфора обновления фосфора нуклеиновых кислот как в целом мозгу [22, 27, 28], так и в его срезах [29] показали, что фосфор дезоксирибонуклеиновой кислоты обменивается чрезвычайно медленно, а рибонуклеиновой — несколько быстрее, но все же медленнее, чем фосфопротеиды. Изучая скорость обмена фосфора нуклеиновых кислот в разных отделах мозга, мы нашли [22],

Таблица 8

Активность рибонуклеазы, выраженная в *мг* Р на 100 *мг* N отщепленного за 1 *час* инкубации, и дезоксирибонуклеазы, выраженная как разница между начальной и конечной относительными вязкостями

Объект исследования	Рибонуклеаза	Дезоксирибонуклеаза
Серое вещество больших полушарий	7,92	1,40
Белое вещество больших полушарий	3,03	1,00
Мозжечок	4,14	0,85

что скорость обновления фосфора рибонуклеиновой кислоты в сером веществе мозга кроликов ниже, чем в белом веществе и в мозжечке.

Аналогичные данные получил Крепс [28]: он нашел, что у кроликов скорость обновления рибонуклеиновой кислоты в коре ниже, чем в мозжечке, промежуточном, среднем и продолговатом мозге; у собак в больших полушариях наблюдается, наоборот, более высокая скорость обновления фосфора рибонуклеиновой кислоты по сравнению с другими отделами, в чем находит свое отражение более высокое функциональное развитие у них больших полушарий.

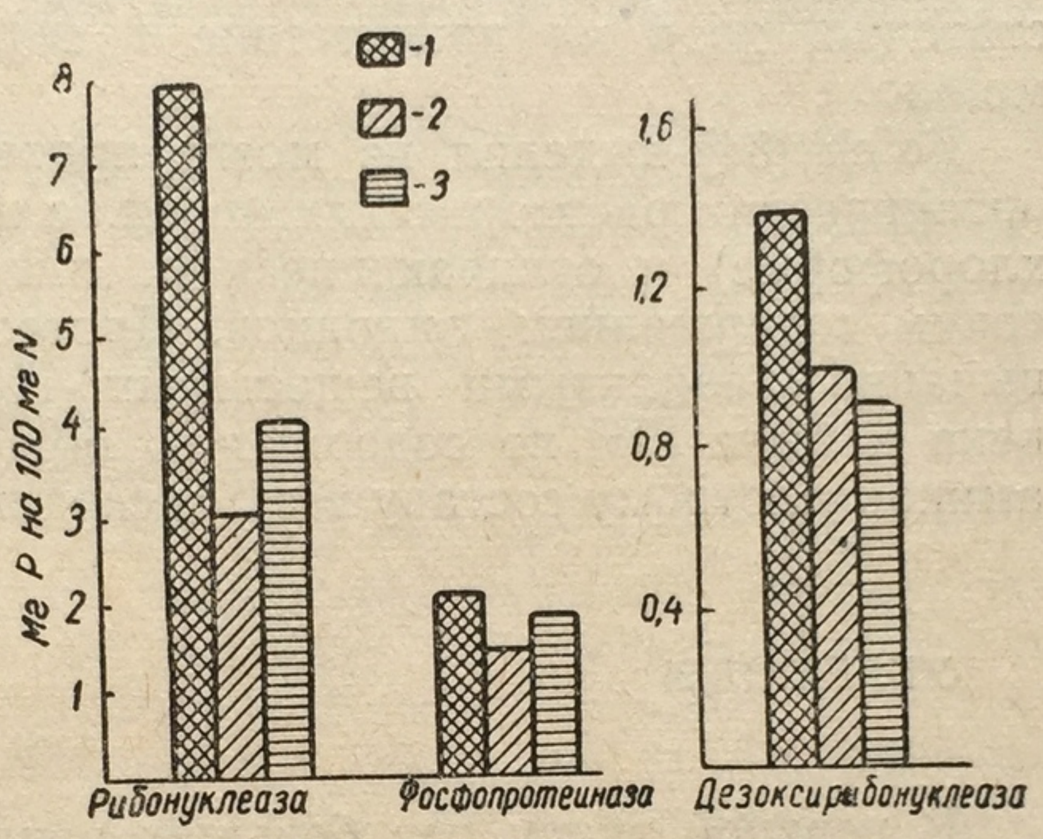


Рис. 12. Активность ферментов в различных отделах головного мозга кроликов:

1 — серое вещество, *2* — белое вещество, *3* — мозжечок.

Различные зоны коры больших полушарий мозга собаки, соответствующие разным корковым анализаторам, обладают различной интенсивностью обмена фосфорных соединений: наибольшей скоростью обновления рибонуклеиновой кислоты (и фосфолипидов) обладает зона двигательного анализатора. Бо́льшая скорость обновления рибонуклеиновой кислоты в белом веществе больших полушарий (а также спинного мозга) указывает на то, что белое вещество отнюдь не является инертной в отношении обмена частью мозговой ткани.

В обмене белковых веществ следует искать ключ к разгадке функциональных особенностей ткани головного мозга. С этой точки зрения несомненный интерес представляет фракция белков, носящая название фосфопротеинов и встречающаяся в ряде тканей животного организма, в том числе и в нервной ткани. О выполнении фосфопротеинами каких-то важных функций в головном мозгу говорит чрезвычайно быстрая обмениваемость их фосфора, установленная опытами с применением меченого фосфора P^{32} [30, 31, 32]. Скорость обмена фосфора фосфопротеинов далеко превосходит скорость обмена нуклеиновых кислот и фосфолипидов.

Энгельгардт [33] на срезах из серого вещества мозга крыс подтвердил, что фосфопротеины серого вещества мозга обмениваются со скоростью, превышающей скорость обмена других

фосфорных соединений, в частности нуклеиновых кислот, и нашел, что обмен фосфопротеинов зависит от протекания окислительных процессов и связан, в первую очередь, с механизмом окислительного фосфорилирования.

Белковые вещества в мозгу находятся в связи не только с нуклеиновыми кислотами, но образуют комплексы с целым рядом других веществ — липоидами, углеводами (гликогеном).

Вопрос о наличии липопротеинов в мозгу изучен еще недостаточно, хотя их присутствие в нервной ткани вполне возможно.

Folch [34] выделил из мозга протеолипиды, растворимые в органических растворителях (прежде всего в содержащем спирт хлороформе) и отличающиеся от липопротеидов особенно высоким содержанием липоидов. Протеолипиды являются чрезвычайно лабильными веществами. Протеолипиды мозга человека и быка [35] по содержанию общего азота, фосфора и по аминокислотному составу весьма сходны.

УГЛЕВОДЫ

В нервной ткани нет больших запасов углеводов, хотя они играют в ней важную роль, являясь основным источником энергии. Содержание гликогена в головном мозгу колеблется в пределах от 70 до 130 *мг*% [36].

После открытия фосфорилазы, обуславливающей расщепление гликогена в мышцах (а также в печени), стали вообще отрицать существование амилазы в тканях животного организма: были забыты и старые данные [37, 38, 39] о наличии амилазы в ткани головного мозга. Однако выполненные в нашем институте исследования Рашба [40] показали, что в головном мозгу амилаза содержится, и притом очень активная; она связана с белками головного мозга и освобождается при автолизе. Под влиянием амилазы и происходит, в основном, расщепление гликогена в головном мозгу. Роль фосфорилазы в головном мозгу связана, главным образом, с синтезом полисахаридов.

Cori [41] высказали предположение, что гликоген в мозгу образуется под влиянием фосфорилазы (синтезирующей неразветвленный полисахарид типа амилозы) и другого дополнительного фермента, вызывающего превращение амилозы в разветвленный полисахарид (гликоген). В нашем институте были выделены [42] оба эти фермента (фосфорилаза и изомераза) из ткани головного мозга при разделении их путем фракционирования сернокислым аммонием.

Изучая ферменты, вызывающие распад и синтез гликогена, мы [43] исследовали также его содержание в разных отделах

мозга и смогли обнаружить гликоген в коре больших полушарий и в мозжечке здоровых животных, а также нашли, что он подвергается непрерывным превращениям.

Несостоятельность мнения о неизменяемости содержания гликогена в мозгу особенно наглядно видна из результатов изучения углеводного обмена головного мозга при различных его функциональных состояниях: при судорогах, например, сильно повышается активность амилазы и уменьшается содержание гликогена [44].

О быстро протекающем обмене гликогена говорит и то, что скорость обновления меченого углерода гликогена мозга равна, по данным Прохоровой [45], или даже превышает скорость обновления гликогена печени. Такой же вывод следует сделать из исследований изменений в содержании гликогена в коре больших полушарий, среднем и продолговатом мозгу и мозжечке мышей при различных условиях [46].

Обсуждение вопроса о том, может ли гликолиз в мозгу идти без участия фосфора, имеет только исторический интерес; теперь ясно, что гликолиз как реакция, доставляющая энергию, может идти только при участии фосфора. К тому же, на мозговых экстрактах были обнаружены такие же промежуточные продукты гликолиза, как и в мышцах. Были обнаружены аналогичные ферменты углеводного обмена.

Так, мы подтвердили данные Ochoa [47] и других о наличии в мозгу гексокиназы, найдя ее и в сером и в белом веществе [48]; у молодых животных она более активна, чем у взрослых [49]. Мы изучили свойства и роль и других находящихся в мозгу ферментов, как-то: фосфоглюкомутазы [50], альдолазы [51] и аденозинтрифосфатазы [52]; свойства последней изучал также Gore [53]. Гликолиз протекает с различной интенсивностью в разных отделах мозга; об этом говорят результаты наших исследований ферментов углеводного обмена, показавшие, что гексокиназа, альдолаза, фосфорилаза и аденозинтрифосфатаза обладают наибольшей активностью в коре больших полушарий и в мозжечке.

При окислительном обмене глюкозы сперва образуется пировиноградная кислота, дальнейшее окисление которой происходит и в нервной ткани, несомненно, по пути лимоннокислого цикла.

ЛИПОИДЫ

В химическом строении нервной ткани большую роль играют липоиды. Почти половина сухого вещества головного мозга приходится на долю липоидов; в спинном мозгу их еще больше. В головном мозгу липоидов больше в белом веществе, чем в

сером. Липоиды головного мозга состоят в основном из холестерина, глицеринфосфатидов, сфингомиелина и цереброзидов.

Строение глицеринфосфатидов еще недостаточно изучено. Кроме давно известных глицеринфосфатидов — лецитина и кефалина в нервной ткани содержится еще серинкефалин, полученный Folch [54] и ацетальфосфатиды — Feulgen [55].

Ацетальфосфатиды были выделены из мозга Thannhauser и сотр. [56]. В мозгу в основном содержатся только ацетальфосфатиды, содержащие коламин.

Изолированный Folch [57] из мозга очень богатый углеводами липоид, названный страндином, по мнению Klenk [58], является ганглиозидом.

С целью более глубокого изучения стеринов головного мозга в нашем институте Поляковой [59] было предпринято исследование состава неомыляемой фракции головного мозга животных, а также белого и серого вещества больших полушарий мозга человека, причем для разделения составных частей был использован метод адсорбционной хроматографии. Исследования мозга человека показали, что стеринов в неомыляемой фракции белого вещества больших полушарий содержится 93%, а в неомыляемой фракции серого вещества — 85%, причем в обоих случаях главную массу стеринов составляет холестерин; серое вещество содержит 7-оксихолестерин, которого нет в белом веществе.

Таким образом, функционально различные отделы головного мозга отличаются друг от друга не только по количеству стеринов, но и по качеству их. Опыты in vitro со срезами мозга показали, что мозг крысы может синтезировать фосфолипиды [6]. Что же касается синтеза холестерина, то синтез его идет только в срезах мозга новорожденных крыс, а срезы мозга взрослых крыс совсем не синтезируют холестерина [61]. Синтез холестерина наблюдали и в опытах in vivo, причем по мере роста крыс синтез холестерина в их мозгу понижается [62].

В последнее время появился ряд исследований, посвященных выделению различных липоидов из разных отделов мозга и изучению, с помощью радиоактивного фосфора, скорости внедрения фосфора в различные липоиды [63].

Центральная нервная система не является однородной тканью. Кроме многих типов нейронов с различными обменными процессами в ней имеются также в большом количестве несколько видов глии и разные другие элементы. Все это делает необходимым проведение более тонких исследований ферментных систем и обменных процессов в индивидуальных клетках и отдельных участках клеток. В этом отношении большую ценность представляют комбинированные биохимические и морфологические исследования Flechner [64], Bodian [65] и Pope [66]. К таким исследованиям относятся и недавние исследования

Aboad и сотр. [67], в которых они, разделив серое вещество головного мозга и белое вещество спинного мозга на четыре фракции — ядерную, митохондрий, жидкого слоя, липидную,— изучали как содержание в них отдельных веществ (нуклеиновых кислот и ряда фосфорсодержащих веществ), так и ферментную активность (окислительных, фосфорилирующих и ряда гликолитических ферментов).

СРАВНИТЕЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из путей изучения функциональной биохимии центральной нервной системы является путь сравнительно-биохимический, т. е. изучение химических процессов в мозгу в онтогенезе и филогенезе.

Биохимическим изучением головного мозга в онтогенезе занимался с 1946 г. Крепс с сотр. [68, 69] в Физиологическом институте им. И. П. Павлова в Ленинграде. Он изучал развитие активности ряда ферментных систем мозга, сопоставляя биохимическое развитие с морфологическим развитием и с функциональным созреванием центральной нервной системы. При изучении карбоангидразы в мозгу позвоночных животных разных классов в онтогенезе было установлено, что у низших позвоночных богаче карбоангидразой стволовая часть мозга, тогда как у высших на первое место постепенно выдвигается кора больших полушарий [70, 71].

Развитие карбоангидразы мозга в онтогенезе является характерным для каждого вида животных, отражая особенности эмбриогенеза и хорошо коррелируя с функциональным развитием нервной системы [72]. Можно думать, что карбоангидраза имеет определенное физиологическое значение в мозгу, вероятнее всего связанное с поддержанием нормального щелочно-кислотного равновесия в ткани мозга.

В эволюционном ряду позвоночных животных при переходе от низших его представителей к высшим нарастает интенсивность дыхания и снижается интенсивность анаэробного гликолиза [73]. В соответствии с этим в процессе эволюции позвоночных животных происходит увеличение активности цитохромоксидаз и всей цитохромной системы ткани головного мозга [74].

У млекопитающих и у птиц активность ферментных систем окисления и фосфорилирования во взрослом состоянии максимальна в коре больших полушарий, значительно превосходя стволовую часть мозга и тем более спинной мозг. Высокой активностью, часто не уступающей коре, отличается мозжечок [75, 76]. Эти результаты подтверждают вышеприведенные наши данные о наибольшей активности ферментов углеводного обмена в коре больших полушарий.

Изменение активности холинэстеразы в головном и спинном мозгу молодых крыс в процессе развития изучал Bayliss [77].

Крепс [28] показал, что обновление фосфопротеинов, рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов в разных отделах центральной нервной системы животных происходит с различной скоростью, причем имеется прямая зависимость между уровнем функционального развития и интенсивностью фосфорного обмена в разных отделах мозга.

Bieth [78, 79] с сотр. провел сравнительные исследования состава мозга взрослых животных некоторых классов позвоночных, а также изучил кислоторастворимые фосфорные соединения мозга крысы в процессе его развития (от 3 дней до 1 года).

Сквирская и Силич [22], изучая обмен нуклеиновых кислот и фосфопротеинов в головном мозгу кроликов в различные периоды эмбрионального и постэмбрионального развития, нашли, что содержание обеих нуклеиновых кислот в мозгу очень высокое на ранних стадиях эмбрионального развития, постепенно снижается с возрастом эмбриона. После рождения темп этого снижения падает и к месячному возрасту доходит до уровня, близкого к содержанию в мозгу взрослых животных.

Содержание фосфопротеинов также выше на ранних стадиях развития; оно несколько снижается к 9-дневному возрасту, а к месячному достигает уровня, характерного для взрослого животного (см. табл. 9).

Таблица 9

Содержание нуклеиновых кислот и фосфопротеинов в мозгу кроличьих эмбрионов и кроликов различного возраста (в *мг*% на сухое вещество)

Возраст	Фосфор		
	РНК	ДНК	ФП
Эмбрионы:			
16—20 дней	416	368	20,8
26—29 дней	321	140	31,0
Новорожденные	298	148	21,7
Молодые кролики:			
9—10 дней	236	89	18,0
1 месяц	195	48	3,7
Взрослые	166	37	6,7

Изменения активности дезоксирибонуклеазы мозга совпадают с появлением новых функций: так, активность дезоксирибонуклеазы возрастает на 20-й день эмбрионального развития, что, вероятно, связано с усиленной дифференцировкой органов.

Второй подъем активности дезоксирибонуклеазы наблюдается на 9-й день постнатального развития, т. е. в период прозревания,— иначе говоря, начала зрительной функции.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЯ

Головной мозг характеризуется очень активным обменом веществ. В бодрствующем состоянии температура мозга на 0,5° превышает температуру артериальной крови. Мозг взрослого человека поглощает около четверти общего количества кислорода, им потребляемого [80].

Процессы обмена веществ в головном мозгу никогда не прекращаются, так как всегда продолжается его деятельность. В зависимости от степени функциональной деятельности мозга находится и его метаболическая активность, которая постоянно меняется. Самые большие изменения мозговой деятельности и обмена веществ в мозгу, наблюдаемые в экспериментальных условиях,— это те, которые обнаруживаются при раздражении и при угнетении. Поэтому влияние этих двух функциональных состояний на обмен веществ в мозгу изучалось особенно часто.

Так, например, исследования показали, что в состоянии пониженной функции (сон или наркоз) богатые энергией фосфорные соединения накапливаются, а в состоянии повышенной деятельности расщепляются, что проявляется в повышении гликолиза и в усиленном образовании молочной кислоты. Olsen и Klein [81] нашли, что при судорогах, вызванных раздражением электрическим током, уменьшается содержание в мозгу кошки глюкозы, гликогена, аденозинтрифосфорной кислоты и фосфокреатина, увеличивается содержание неорганического фосфора и молочной кислоты. Содержание молочной кислоты повышается также при судорогах, вызванных введением камфоры и стрихнина [82]; в подобных опытах обнаружены видовые отличия: содержание АТФ меньше меняется у крыс, чем у кошек.

Особенно быстро происходит при раздражении распад фосфокреатина: содержание АТФ при этом уменьшается в небольшой степени, так как ее запасы восполняются за счет фосфокреатина. Через 11—30 *сек* после электрического раздражения содержание фосфокреатина постепенно возвращается к норме [83].

Опыты с действием наркотиков показали высокий уровень фосфокреатина и АТФ, низкое содержание молочной кислоты в мозгу; таким образом, изменения при наркозе в общем обратны изменениям при судорогах. Наркотики угнетают дезаминазу адениловой кислоты [84].

Dawson и Richter в опытах с P^{32} наблюдали торможение синтеза нуклеопротеидов и фосфолипидов в мозгу мышей при

нембуталовом наркозе [85]. При сне содержание молочной кислоты в мозгу крыс также уменьшается [86], правда в несколько меньшей степени, чем при наркозе.

McIlwain с сотр. применил для изучения in vitro обмена веществ в мозгу при раздражении метод раздражения срезов мозга электрическим током [87]; Ayres и McIlwain разработали для этого специальную аппаратуру [88]. Исследования показали, что при раздражении срезов мозга, также как и в опытах in vivo, усиливается дыхание и увеличивается образование молочной кислоты [89], уменьшается содержание креатинфосфата и увеличивается неорганический фосфат [90], аналогичное действие оказывает 2,4-dinitrophenol.

McIlwain изучал на срезах обмен мозговой ткани в условиях, воспроизводящих тяжелую гипогликемию, при которой наступает падение активности мозга. Истощенная мозговая ткань не отвечала на электрическое раздражение повышением дыхания при добавлении в среду глюкозы, однако не теряла способности увеличивать образование молочной кислоты из глюкозы в ответ на раздражение [91]. Исследуя дыхание и гликолиз в срезах мозга человека, кролика и морской свинки при разном содержании глюкозы в среде и влияние на дыхание и гликолиз электрических импульсов, McIlwain [92] нашел, что электрические импульсы усиливали дыхание.

Heald [93] изучал превращения креатинфосфата в срезах коры при прохождении электрических импульсов и нашел, что при прохождении импульсов креатинфосфат распадается со скоростью 1400 *ммоль/г · час* после латентного периода в 2—3 *сек;* распад оканчивается в течение 5 *сек.* Распаду креатинфосфата предшествовало слабое падение уровня аденозинтрифосфата, который восстанавливался, когда начинался распад креатинфосфата. Если электрические импульсы прекращались через 7 *сек,* креатинфосфат ресинтезировался до начального уровня за 20 *сек.*

Ряд исследователей занимался вопросом образования аммиака в головном мозгу при возбуждении и угнетении нервной деятельности. Владимирова (1938) установила [94, 95], что возбуждение центральной нервной системы с помощью камфоры сопровождается увеличением образования аммиака (а также молочной кислоты), а угнетение, вызываемое уретаном, сопровождается уменьшением содержания аммиака в мозговой ткани. Безусловное болевое раздражение (электрический ток) и выработанное на его основе рефлекторное возбуждение также вызывают повышение содержания аммиака в мозгу [96]. Наоборот, всякое воздействие, приводящее к состоянию торможения, приводит к снижению содержания аммиака в мозгу.

Richter и Dawson (1948) также нашли [97], что содержание аммиака в мозгу возрастает при судорогах, вызванных введе-

нием пикротоксина, а также в результате электрического раздражения и при аноксии и уменьшается при нембуталовом наркозе.

Источником образования аммиака в мозгу является не только адениловая система [98], как это имеет место в мышечной ткани. Образование аммиака в мозгу происходит также за счет потери глютамином аминной группы и его превращения при этом в глютаминовую кислоту. Во время восстановительного периода после раздражения происходит устранение аммиака с возрастанием глютамина [99, 100]. Таким образом, система глютамин — глютаминовая кислота участвует в регуляции содержания аммиака в мозговой ткани.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Занимаясь в течение ряда лет исследованиями [101, 102] обмена веществ в головном мозгу при различном функциональном состоянии (некоторые результаты которых уже были изложены выше), я с моими сотрудниками особое внимание обратил на изучение процессов обмена веществ в мозгу при возбуждении и торможении нервной деятельности [103, 104, 105, 106].

Павлов не раз указывал, что основными процессами, характеризующими высшую нервную деятельность, являются процессы возбуждения и торможения и что расшифровка их в значительной мере зависит от изучения физики и химии нервной системы [107].

При постановке наших исследований над обменом веществ при возбуждении и торможении мы учитывали, что состояние возбуждения и торможения в головном мозгу может быть вызвано в эксперименте различными путями. От того, чем вызывается то или иное состояние нервной системы, могут зависеть и некоторые отличия процессов обмена веществ. Однако, считая, что прежде всего нужно установить основные особенности обмена веществ в головном мозгу при возбуждении и торможении, мы на первом этапе считали возможным воспользоваться фармакологическими средствами, чтобы, установив известные закономерности общего порядка, перейти затем к использованию раздражителей физиологических, к использованию как безусловных, так и условных раздражителей.

Физиологическими раздражителями мы уже пользовались на самом начальном этапе наших работ в области биохимии головного мозга, когда Городисская [108] изучала влияние естественных раздражений на процессы протеолиза в зрительной зоне коры больших полушарий и установила, что переход

зрительных центров в состояние более повышенной деятельности связан с усилением процессов белкового обмена.

Наши исследования были направлены на изучение обмена нуклеиновых кислот, углеводов, аденозинтрифосфорной кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов. Опыты проводились на кроликах, а также на собаках и крысах. Чтобы избежать распада лабильных фосфорных соединений в связи с раздражением в момент декапитации, мы перед декапитацией вводили животному внутривенно 1 *мл* 10%-ного раствора гексенала. Мозг замораживался в жидком воздухе. Состояние возбуждения мы вызывали введением первитина, который подобно бензедрину широко применяется в качестве стимулятора нервной системы, и кардиазола, являющегося также практически используемым препаратом.

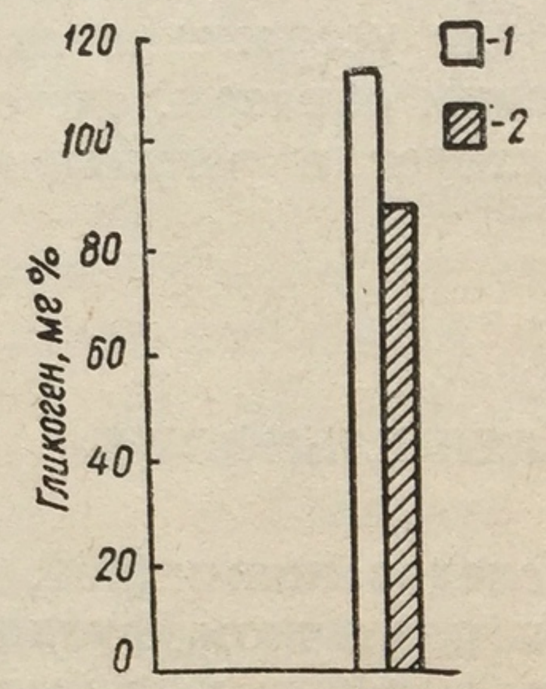


Рис. 13. Содержание гликогена в мозгу собак при судорожном состоянии:
1 — норма, *2* — судороги.

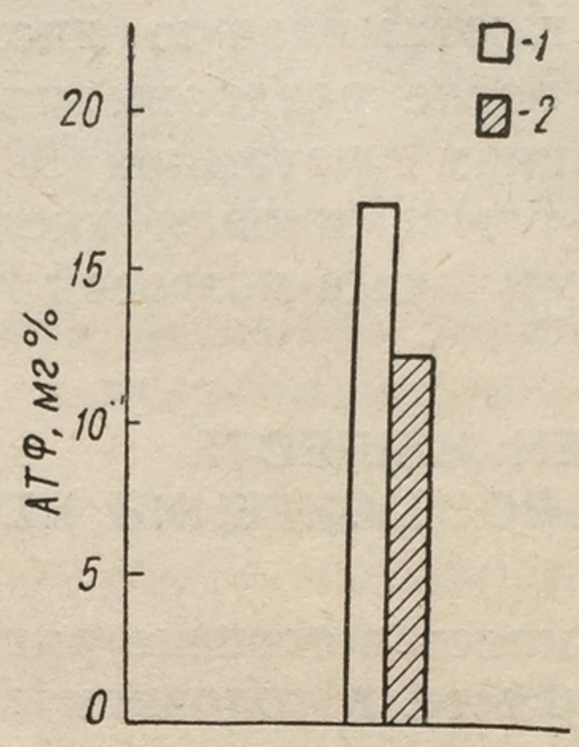


Рис. 14. Содержание аденозинтрифосфорной кислоты в мозгу крыс при судорожном состоянии:
1 — норма, *2* — судороги.

Прежде всего мы изучали влияние длительного возбуждения (вызванного введением больших доз кардиазола или раздражением электрическим током), вызывавшего судороги. В этом случае в мозгу уменьшается содержание гликогена и аденозинтрифосфорной кислоты [109, 110]. Таким образом, наши данные (рис. 13 и 14) подтверждают результаты исследований Olsen и Klein [81] и других авторов [111, 1].

В исследовании более физиологического порядка, когда возбуждение вызывалось одноразовым введением первитина (5—7 *мг* на 1 *кг* веса) или кардиазола (50—70 *мг* на 1 *кг* веса) за 4 *час* до умерщвления животного, мы нашли, что различные возбуждающие вещества вызывают неодинаковые изменения в обмене веществ головного мозга [109].

При возбуждении, вызванном первитином, содержание преформированной молочной кислоты оказывается пониженным и

по сравнению с нормой, и по сравнению с кардиазоловым возбуждением [112]. Содержание АТФ и гликогена при возбуждении с помощью первитина оказывается повышенным, а при кардиазоловом возбуждении содержание АТФ почти не отличается от нормы (рис. 15).

При возбуждении, вызванном первитином, содержание рибонуклеиновой кислоты немного увеличивается [113].

Изучение фосфолипидов при первитиновом возбуждении показало [114], что как в общем содержании фосфолипидов, так

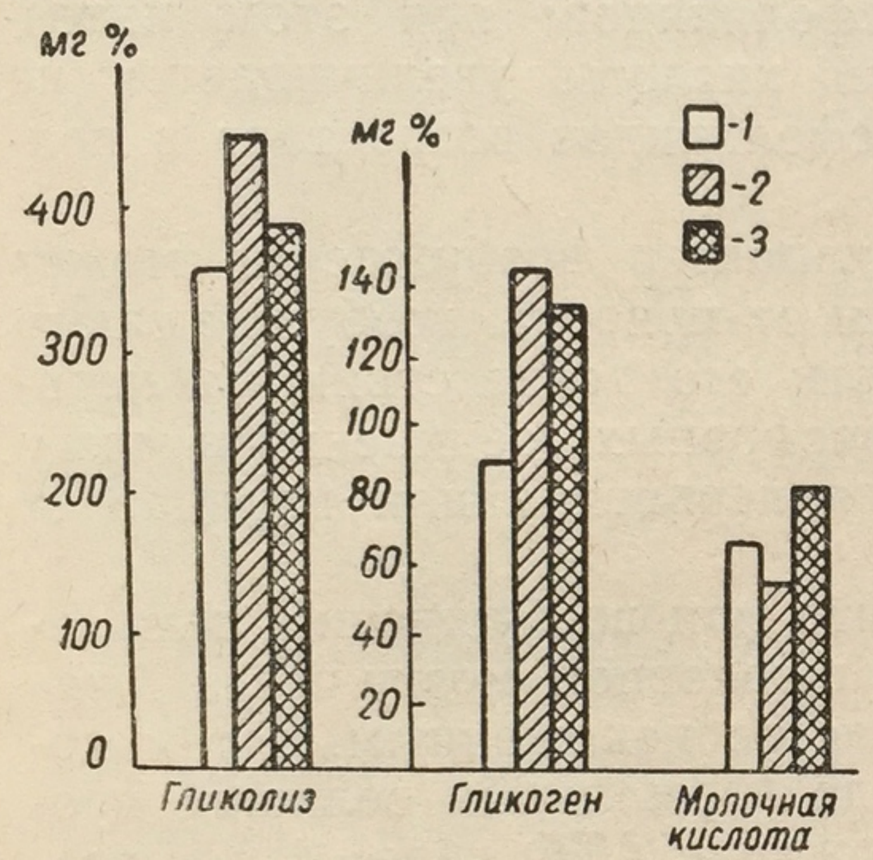


Рис. 15. Содержание гликогена, молочной кислоты и интенсивность гликолиза при возбуждении в мозгу кроликов:

1 — норма, *2* — введение первитина, *3* — введение кардиазола.

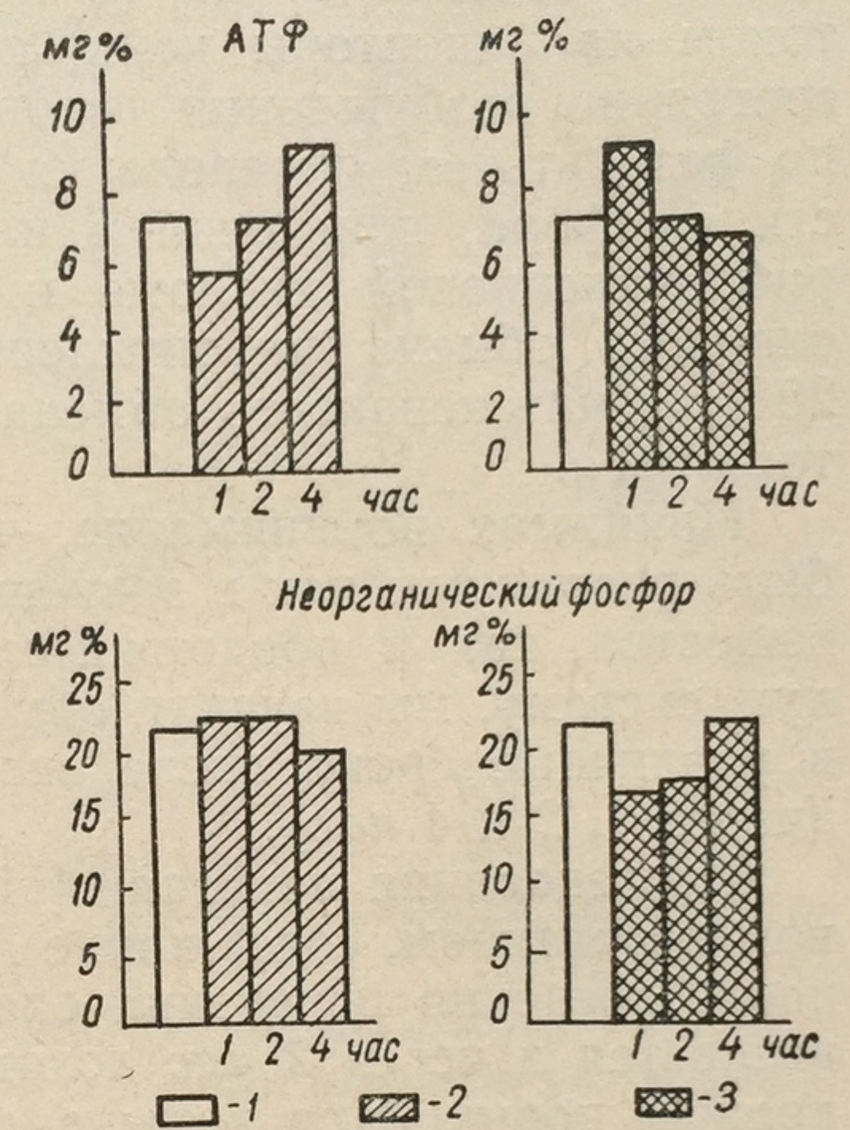


Рис. 16. Содержание фосфора аденозинтрифосфорной кислоты и неорганического фосфора в головном мозге кроликов при возбуждении:

1 — норма, *2* — введение первитина, *3* — введение кардиазола.

и в содержании фракций насыщенных и ненасыщенных фосфолипидов в течение 3 *час* после введения первитина заметных изменений не наблюдается.

Однако применение радиоактивного фосфора дало возможность установить, что внедрение фосфора в обе фракции фосфолипидов при первитиновом возбуждении происходит иначе, чем в норме; значит, при изменении функционального состояния нервной системы обмен фосфолипидов меняется.

Таким образом, наши исследования показали, что различные возбуждающие вещества по-разному влияют на обмен веществ в головном мозгу и что с этим связаны различия в физиологическом эффекте при их применении: при первитине процессы углеводного обмена усиливаются и накапливается биохимически и физиологически активное вещество — АТФ, что и

обеспечивает повышение работоспособности нервной системы под влиянием первитина, обладающего стимулирующим действием на нервную деятельность. Кардиазол возбуждает кору мозга, не повышая ее работоспособности.

Владимиров [115] изучал влияние возбуждения центральной нервной системы на скорость обновления рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов. Возбуждение вызывалось путем воздействия в течение 3 *час* (с интервалом отдыха) электрическим током на рецепторы кожи крыс. Исследования показали, что состояние возбуждения головного мозга сопровождается, судя по результатам определения относительной удельной активности фосфора, повышением интенсивности обновления фосфора рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов; при этом интенсивность обмена рибонуклеиновой кислоты увеличивается на 20%, а интенсивность обмена фосфолипидов возрастает в полтора раза.

Принимая во внимание, что характер возбуждения может быть различным как в зависимости от природы возбуждающего вещества, так и продолжительности его воздействия на нервную систему, мы изучили обмен фосфорных соединений в мозгу в различные сроки после введения первитина или кардиазола (через 1, 2 и 4 *час*).

Исследования показали [116], что при возбуждении, вызванном первитином, содержание АТФ в головном мозгу через 1 *час* после введения первитина оказывается пониженным, затем повышается и через 2 *час* доходит до нормальных величин; продолжая повышаться дальше, содержание АТФ через 4 *час* после введения первитина оказывается значительно повышенным по сравнению с нормой. Таким образом, эти данные подтвердили результаты только что изложенных исследований, в которых содержание АТФ в головном мозгу определялось через 4 *час* после введения первитина. Вместе с тем они показали, что в различные периоды возбуждения обмен АТФ протекает неодинаково. Изменения в содержании неорганического фосфора дают обратную картину.

При возбуждении, вызванном кардиазолом, наблюдалась другая картина: содержание АТФ через 1 *час* после введения кардиазола было повышено, а затем падало и через 2 *час*, а особенно через 4 *час*, было пониженным по сравнению с нормой. Неорганический фосфор дает обратную картину (рис. 16).

Эти опыты еще раз показали, что первитин и кардиазол, обладающие различным физиологическим действием, оказывают различное влияние на обмен АТФ в головном мозгу.

Далее мы провели исследования с хроническим перевозбуждением, которое мы вызывали или длительным раздражением электрическим током, или нарушением физиологического сна. В первом случае крысы, помещенные в специальную электрод-

ную клетку, подвергались ежедневному в течение длительного времени (1,—1,5 месяца) воздействию электрического тока силой в 25—40 *в*. Во втором случае мы сажали крыс на 3 суток во вращающийся барабан, который через каждые 5 *мин* вращался в течение 30 *сек;* в результате крысы в течение 3 суток не могли спать.

Исследования показали [117], что при хронической бессоннице интенсивность гликолиза несколько снижается; количество гликогена почти не меняется; количество аденозинтрифосфорной кислоты уменьшается (рис. 17). При многодневном

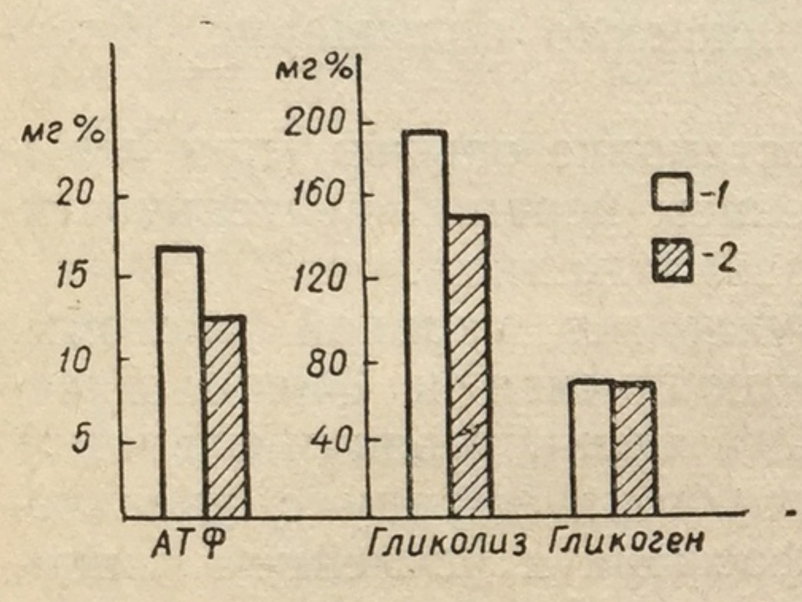


Рис. 17. Обмен углеводов и аденозинтрифосфорной кислоты при нарушении сна у крыс:
1 — норма, *2* — нарушение сна.

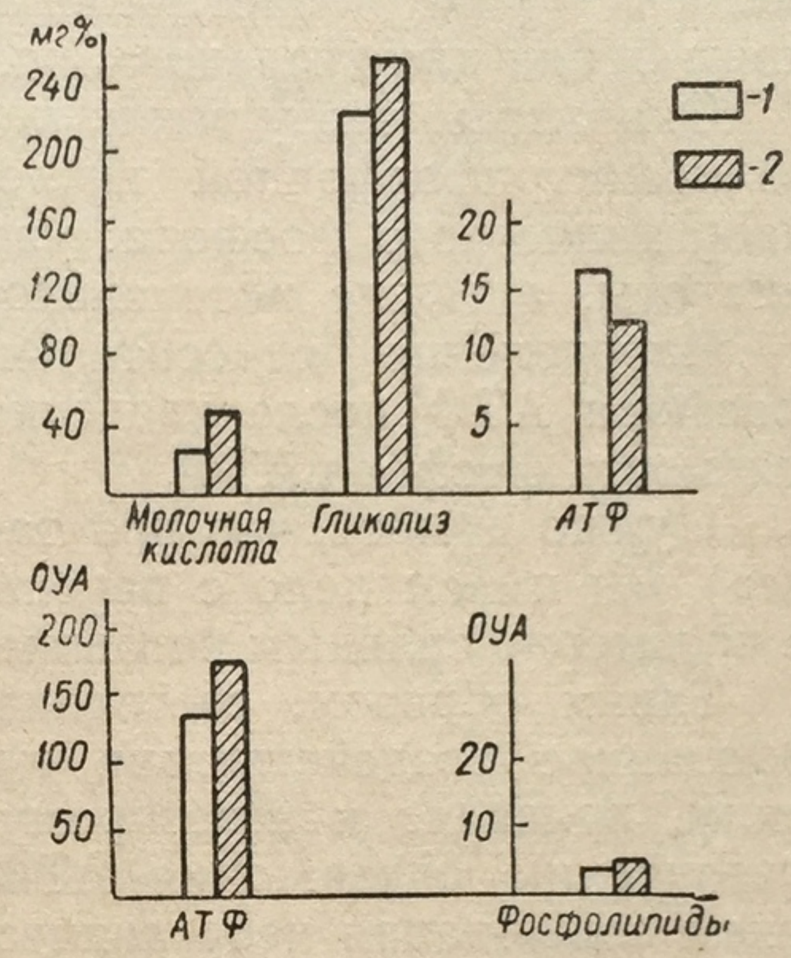


Рис. 18. Углеводно-фосфорный обмен в ткани головного мозга крыс в норме и при «срыве» нервной деятельности:
1 — норма, *2* — «срыв» нервной деятельности.

раздражении электрическим током количество аденозинтрифосфорной кислоты также уменьшается.

Изучение обмена нуклеиновых кислот при длительном возбуждении электрическим током показало [22], что содержание нуклеиновых кислот и фосфопротеинов почти не меняется.

Применение меченого фосфора дало возможность установить, что, несмотря на отсутствие изменений в содержании нуклеиновых кислот, их обмен при хроническом возбуждении нервной системы меняется, а именно: скорость обновления рибонуклеиновой кислоты снижается.

С целью дальнейшего изучения обмена веществ в головном мозгу при перенапряжении нервных процессов был изучен [118] обмен веществ при «срыве» нервной деятельности, наступающем в результате столкновения двух противоположных раздражений: условного, пищевого (звонок) и безусловного (электрический ток). Выработка условных рефлексов у крыс и «срыв»

нервной деятельности производились по методу Горшелевой [118].

После выработки двигательного условного пищевого рефлекса на звонок одновременно со звонком стали включать на 10 *сек* электрический ток напряжением в 20—30 *в*. На 8—10-й день такого сочетания двух раздражителей у крыс исчезал условный рефлекс: они по звонку к кормушке не бежали, а забивались в угол и застывали в неподвижной позе. После этого крыс брали для исследования.

Оказалось, что у таких крыс в мозгу снижалось содержание аденозинтрифосфорной кислоты и увеличивалось содержание неорганического фосфора: увеличивались содержание молочной кислоты, а также интенсивность гликолиза (рис. 18).

Определение относительной удельной активности (ОУА) фосфора АТФ после введения P^{32} показало повышение обновляемости фосфора АТФ.

Нужно думать, что при такой постановке опытов (при «срыве») мы имеем дело с перенапряжением нервной деятельности, с чрезмерно сильным истощающим раздражением.

Таким образом, состояние возбуждения нервной системы, вызванное воздействиями, приближающимися к физиологическим, приводят к некоторому (иногда очень незначительному) увеличению содержания АТФ и гликогена наряду с увеличением содержания неорганического фосфора и усилением гликолиза и, судя по увеличению относительной удельной активности, к повышению обмениваемости рибонуклеиновой кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов.

Однако при действии слишком сильных раздражителей и при длительном их воздействии картина изменений в обмене веществ может меняться, так как может наступить истощение нервной системы, или состояние возбуждения может перейти в состояние торможения.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ТОРМОЖЕНИИ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В исследованиях обмена веществ в головном мозгу при торможении нервной деятельности мы применяли мединал натрия или амитал натрия как фармакологические средства, вызывающие наркотический сон; применяли их в дозировках, приближающих наркотический сон к естественному: находясь в наркотическом сне, животные реагировали на шум, прикосновение и т. п.

Изучение углеводного обмена в мозгу кроликов при 4-часовом наркотическом сне показало, что интенсивность гликолиза была высокой, мало отличаясь от нормы; содержание гликоге-

на было увеличено. Это говорит о том, что обмен углеводов протекает на достаточно высоком уровне, но что их расходование, по-видимому, уменьшено (рис. 19). Количество аденозинтрифосфорной кислоты при наркотическом сне увеличивается [109] (рис. 20).

Что касается нуклеинового обмена, то в содержании нуклеиновых кислот в мозгу крыс при наркотическом сне разной продолжительности резких изменений не наблюдается. В то же время активность фермента дезоксирибонуклеазы возрастает и тем сильнее, чем длительнее сон.

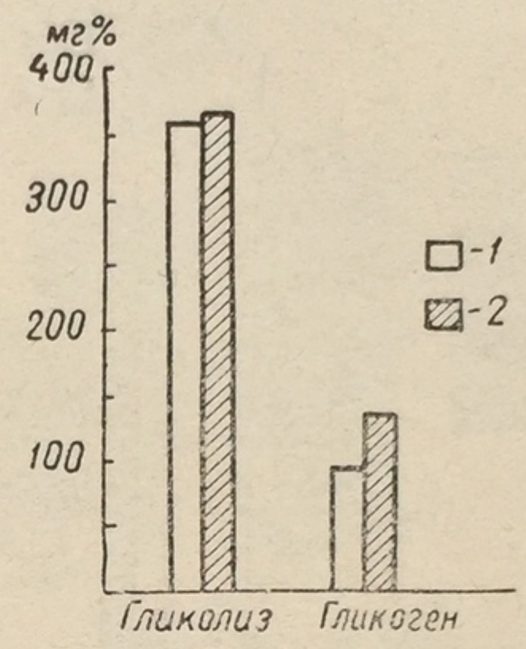


Рис. 19. Обмен углеводов в мозгу кроликов при 4-часовом наркотическом сне: *1* — норма, *2* — сон.

Изучение [120] интенсивности включения P^{32} в рибонуклеиновую кислоту, фосфопротеины и фосфолипиды мозга крыс при 24-часовом наркотическом сне (уретан и мединал) показало, что относительная удельная активность фосфора РНК снижалась на 27,6%, фосфопротеинов — на 19,2 и фосфолипидов — на 22,8%; таким образом, при наркотическом сне скорость обновления РНК, фосфопротеинов и фосфолипидов уменьшается (рис. 21).

Такие же данные получил Владимиров [115], который изучал с помощью радиоактивного фосфора влияние наркотического сна (гексанастаб или амитал) на интенсивность обновления фосфора фосфолипидов и рибонуклеиновой кислоты в мозгу крыс и нашел, что при наркотическом сне в головном мозгу животного наблюдается снижение скорости обновления и рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов. При этом в случае амиталового наркоза сон в большинстве случаев был более глубоким и изменения в размерах обновления были более сильно выражены.

На содержание фосфолипидов в мозгу животного изменение функционального состояния мозга заметного влияния не оказывает.

Таким образом, состояние торможения, вызываемое действием снотворных веществ, характеризуется переходом обмена веществ в мозгу на более низкий уровень: понижается содержание аммиака; понижается интенсивность окислительных процессов, а также интенсивность гликолиза и обновления гликогена; уменьшается обновление фосфора фосфолипидов и рибонуклеиновой кислоты. Содержание аденозинтрифосфорной кислоты повышается, что является подготовкой к предстоящей деятельности после сна.

По Павлову торможение является процессом, охраняющим нервные клетки от истощения и способствующим их восстановлению. Наши данные показывают, что при наркотическом сне обмен веществ замедляется, но все же протекает достаточно интенсивно и что при этом создаются условия для преобладания синтетических процессов, обуславливающих восстановление работоспособности мозга.

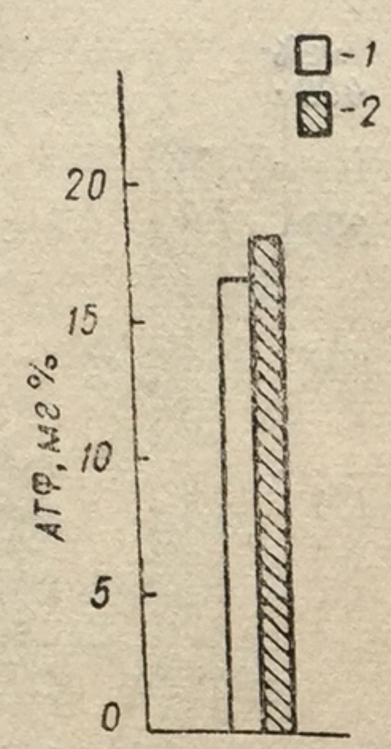


Рис. 20. Содержание аденозинтрифосфорной кислоты в мозгу крыс при 4-часовом наркотическом сне:

1 — норма, *2* — сон.

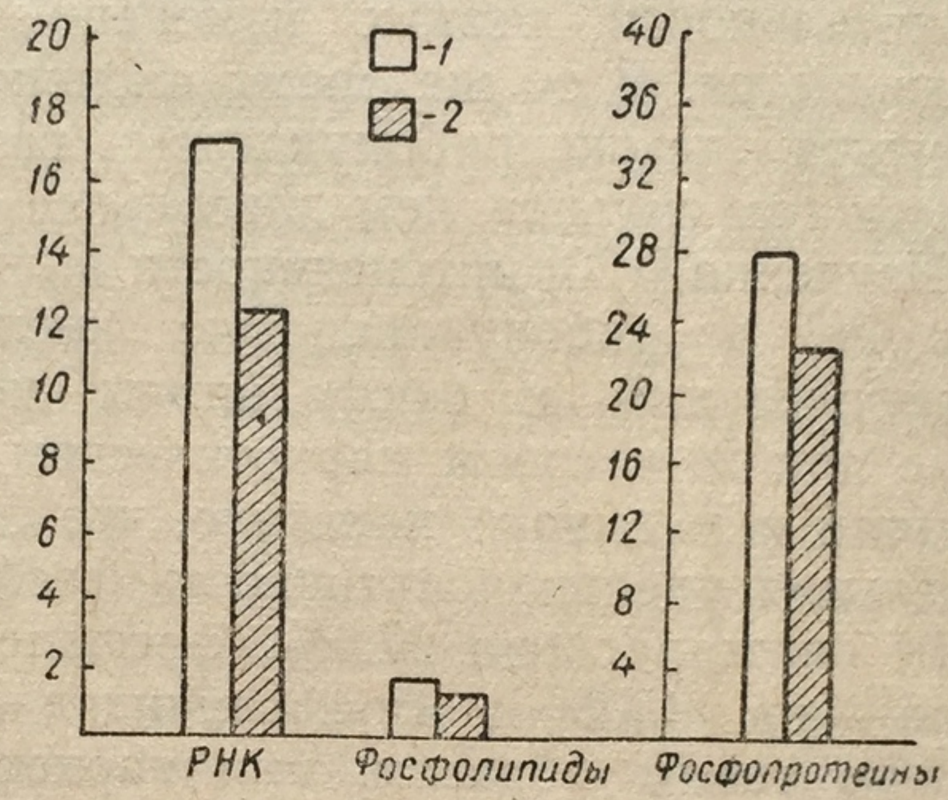


Рис. 21. Влияние 24-часового наркотического сна на относительную удельную активность фосфорных соединений в головном мозгу крыс при введении P^{32} за 2 *час.*

1 — норма, *2* — сон.

Эти изменения наблюдались при непродолжительном сне. Возникает вопрос, останутся ли они такими же при длительном наркотическом сне продолжительностью, например, до 4 суток (96 *час*). Для выяснения этого вопроса изучили [118] обмен веществ в мозгу крыс при медикаментозном сне, вызванном введением под кожу животного смеси уретана и мединала (два раза в сутки при сне различной продолжительности — 4, 24, 48 и 96 *час*). Опыты показали, что при продолжительном сне в мозгу наблюдаются изменения иного порядка, чем при кратковременном сне: содержание молочной кислоты в результате 96-часового сна было не пониженным, а повышенным, содержание АТФ не повышалось, в то время как скорость ее обмениваемости, судя по относительной удельной активности ее фосфора, повышалась (рис. 22). Можно полагать, что эти изменения в обмене веществ мозга при длительном наркотическом сне зависят от токсических явлений, связанных с длительным воздействием фармакологических веществ; об этом говорит и болезненный внешний вид животных к концу 96-часового сна.

Таким образом, при торможении нервной деятельности (при наркотическом сне) процессы распада замедляются, снижается

скорость обновления гликогена, рибонуклеиновой кислоты, фосфолипидов, понижается содержание аммиака, увеличивается содержание гликогена и АТФ; создаются лучшие условия для процессов синтеза, что и обеспечивает восстановление работоспособности мозга.

Таковы основные результаты ряда исследований, в том числе и наших, по биохимии головного мозга, в частности по изучению обмена веществ головного мозга в связи с его различным функциональным состоянием и с условиями внешней и внутренней среды.

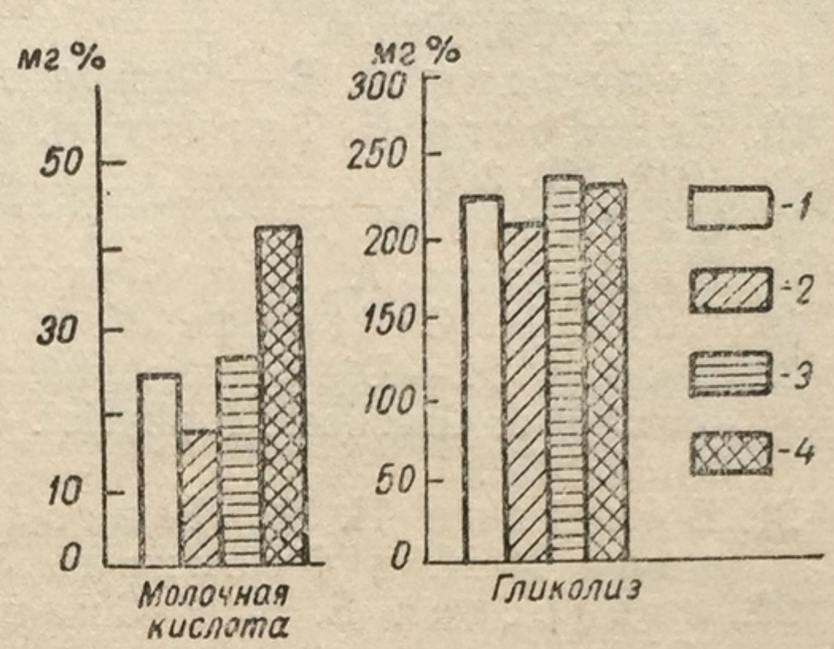


Рис. 22. Содержание преформированной молочной кислоты, интенсивность гликолиза при наркотическом сне различной продолжительности:

1 — норма, *2* — 24-часовой сон, *3* — 48-часовой сон, *4* — 96-часовой сон.

Из материала, изложенного в статье, можно видеть, что сделано уже немало и в деле изучения химического строения функционально различных отделов центральной нервной системы, и в изучении процессов обмена веществ, особенно углеводного обмена, в головном мозгу, и в разработке вопросов функциональной биохимии головного мозга, в частности биохимии возбуждения и торможения нервной деятельности — этих основных физиологических состояний нервной системы. Исследования этого рода показали, что состояния возбуждения и торможения сопровождаются разнообразными и, в общем, противоположными изменениями в обмене веществ.

Несмотря на эти успехи, многое еще остается неизученным. Перед функциональной биохимией головного мозга лежит еще широкое поле исследований, пока окончательно не будут раскрыты биохимические основы специфической деятельности различных частей головного мозга, пока мы не овладеем обменом веществ в головном мозгу настолько, что научимся управлять им.

Литература

1. Lepage G.— Amer. J. Physiol., **146**, 267, 1946.
2. Dawson R. M. C. a. Richter D.— Amer. J. Physiol., **160**, 203, 1950.
3. Buchel J. a. McIlwain H.— Nature, **166**, 269, 1950.
4. Quastel J. H. a. Wheatley A. H. M.— Biochem. J., **26**, 725, 1932.
5. Himwich H. E. Brain metabolism and cerebral disorders, Baltimore, 1951.
6. Kerr S. E.— J. Biol. Chem., **110**, 625, 1935.
7. Фердман Д. Л. и Дворникова П. Д.— Биохим. журн., **15**, 69, 1940.

8. Richter D. a. Dawson M.— J. Biol. Chem., **176**, 1199, 1948.
9. Владимирова Е. А.— Бюлл. экспер. биол. и мед., **29**, 31, 1950.
10. Данилевский А. Я.— Физиол. сб., **2**, 145, 1891.
11. Ewald A. u. Kühne W.— Verhandl. naturk. med. Ver., Heidelberg, **1**, 457, 1877.
12. Halliburton W. J.— J. Physiol., **31**, 473, 1904.
13. Словцов Б. И. и Георгиевская А. М.— Русск. физиол. журн., **4**, 35, 1921.
14. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Гельман Р. М.— Укр. биохим. журн., 8, 5, 1935.
15. Палладин А. В.— Физиол. журн. СССР, **33**, 727, 1947.
16. Friedberg F., Tarver H. and Greenberg D. M.—J. Biol. Chem., 1948, **173**, 355.
17. Gaitonde M. K. a. Richter D.— Biochem. J., **55**, VIII, 1953.
18. Палладин А. В. и Вертаймер Н.— ДАН СССР, 1955.
19. Cohn P., Gaitonde M. a. Richter D.— J. Physiol., **126**, 7, 1954.
20. Hyden H.— Die Chemie und der Stoffwechsel des Nerversystem, 3, Colloquium d. Gesellsch. f. physiol. Chemie, in Mosbach, Springer Verlag, Berlin, 1, 1952.
21. Буланкин И. Н., Лантодуб И. Я., Новикова Н. М., Папакина И. К. и Френкель Л. А.— Уч. зап. Харьк. ун-та, **53**, 87, 1954.
22. Сквирская Е. Б. и Силич Т. П.— Биохим. нерв. системы, К., 36, 1954.
23. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Штутман Ц. М.— Укр. биохим. журн., **23**, 265, 1951.
24. Logan J. E., Manell W. A. a. Rossiter R. J.— Biochem. J., **51**, 470, 1951.
26. Иванова Т. Н. и Правдина Н. И.— ДАН СССР, **95**, 845, 1954.
25. Davidson J. N. a. Smellie R. M. S.— Biochem. J., **52**, 594, 1952.
27. Владимиров Г. Е.— Биохим. нервн. системы, 25, 1954.
28. Крепс Е. М., Смирнов А. А. и Четвериков Д. А.— Биохим. нервн. системы, 125, 1954.
29. Deluca H. A., Rossiter R. J. a. Stricland K. P.— Biochem. J., **55**, 193, 1953.
30. Davidson J. N., Frazer S. C. a. Hutchison W. C.— Biochem. J., **49**, 311, 1951.
31. Johnson R. M. a. Albert S.— J. Biol. Chem., **200**, 335, 1953.
32. Владимиров Г. Е.— Физиол. журн. СССР, **39**, 3, 1953.
33. Энгельгардт В. А. и Лисовская А.— Биохим. нервн. системы, 77, 1954.
34. Folch J. a. Lees M.— J. Biol. Chem., **191**, 807, 1951.
35. Chatagnon C., Mortreuil M., Zalta J. P. e. Chatagnon P. — Bull. soc. Chim. biol., **35**, 419, 1953.
36. Kerr S. E. a. Ghantus M.— J. Biol. Chem., **116**, 8, 1936.
37. Оссовский И. А.— Русск. физиол. журн., **2**, 1, 2, 3, 1919.
38. Словцов В. И. и Сеченова И. М.— Русск. физиол. журн., **3**, 31, 1921.
39. Петрункин М. Л.— Русск. физиол. журн., **3**, 46, 1921.
40. Рашба Е. Я.— Укр. биохим. журн., **20**, 34, 1948.
41. Cori T. a. Cori F.— J. Biol. Chem., **57**, 151, 1943.
42. Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е.— Укр. биохим. журн., **21**, 239, 1949.
43. Палладин А. В. и Хайкина Б. И.— Укр. биохим. журн., **22**, 462, 1950.
44. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. и Михайловская Л. А.— Укр. биохим. журн., **24**, 39, 1952.
45. Прохорова М. И.— Биохим. нервн. системы, **87**, 1954.

46. Chance M. R. A.— J. Exper. Biol., **30**, 468, 1953.
47. Ochoa S.— J. Biol. Chem., **141**, 245, 1941.
48. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, **91**, 347, 1953.
49. Палладин А. В. и Хайкина Б. И.— Укр. биохим. журн., **19**, 169, 1947.
50. Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е.— Укр. биохим. журн., **19**, 88, 1947.
51. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— Укр. биохим. журн., **21**, 341, 1949.
52. Палладин А. В. и Штутман Ц. М.— Укр. биохим. журн., **20**, 311, 1948.
53. Gore, Marich.— Biochem. J., **50**, 18, 1951.
54. Folch J.— J. Biol. Chem., **146**, 35, 1942.
55. Feulgen R. u. Bersin Th.— Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., **260**, 217, 1919.
56. Thannhauser S. J., Boncoddo N. F. a. Schmidt G.— J. Biol. Chem., **188**, 417, 1951.
57. Folch J., Arsove S. a. Meath J. A.— J. Biol. Chem., **191**, 819, 1951.
58. Klenk E.— Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes, 3 Gollo-quium der Gesellsch. f. physiol. Chemie, Berlin, 27, 1952.
59. Полякова Н. М.— ДАН СССР, **93**, 321, 1953.
60. Fries B. A., Schachner H. a. Chaikoff I. L..— J. Biol. Chem., **144**, 59, 1942.
61. Srere P. A., Chaikoff I. L., Treitman S. S. a. Burstein L. S.— J. Biol. Chem., **182**, 629, 1950.
62. Waelsch H., Sperry W. M. a. Stoyanoff V. A.— J. Biol. Chem., **135**, 296, 1940.
63. Dawson R.— Biochem. J., **55**, XII, 1953; **55**, 507, 1953; **57**, 237, 1954.
64. Flexner L.— Genetic Neurology, 1950.
65. Bodian O.— Symposia Soc. Exper. Biol., 1, 1947.
66. Pope A., Ware J. a. Thomson R.— Federation Proc., **9**, 215, 1950.
67. Aboad L., Gerard R., Banks J. a. Tschirgy R.— Amer. J. Physiol., **168**, 758, 1952.
68. Крепс Е. М.— Физиол. журн. СССР, **32**, 589, 1946.
69. Вержбинская Н. А.— Изв. АН СССР, сер. биол., **1**, 135, 1946.
70. Вержбинская Н. А.— Изв. АН СССР, сер. биол., **5**, 598, 1949.
71. Пигарева З. Д.— ДАН СССР, **58**, 1535, 1947.
72. Крепс Е. М.— Физиол. журн. СССР, **36**, 97, 1950.
73. Вержбинская Н. А.— ДАН СССР, **84**, 555, 1952.
74. Вержбинская Н. А.—Физиол. журн. СССР, **39**, 17, 1953.
75. Крепс Е. М., Пигарева З. Д., Четвериков Д. А. и Помазанская Л. Ф.— Журн. высшей нервн. деят., **2**, 46, 1952.
76. Вержбинская Н. А.— Биохим. нервн. системы, К., 193, 1954.
77. Bayliss B. J. a. Todrick A.— Biochem. J., **54**, 29, 1953.
78. Bieth R. e. Mandel P.— Experientia, **9**, 185, 1953.
79. Bieth R., Mandel P. e. Weill J. D.— Compt. rend. soc. biol., **147**, 1273, 1953.
80. Kety S. a. Schmidt C.— J. Clin. Invest., **27**, 470, 1948.
81. Olsen N. S. a. Klein J. R.— Research Publs Assoc. Research. Nervous Méntal Disease, **26**, 118, 1947.
82. Владимирова Е. А.— Опыт. исследов. нервн. гуморальных связей, Л., **3**, 37, 1937.
83. Dawson R. M. C. a. Richter D.— Amer. J. Physiol., **160**, 11, 1950.
84. Dawson R. M. C.— Biochem. J., **49**, 138, 1951.
85. Dawson R. M. C. a. Richter D.— Proc. Roy. Soc. (London) B, **137**, 252, 1950.
86. Richter D. a. Dawson R. M. C.— Amer. J. Physiol., **154**, 73, 1948.
87. McIlwain H.— Biochem. J., **50**, 132, 1951.

88. Ayres P. J. W. a. McIlwain H.— Biochem. J., **55**, 607, 1953.
89. McIlwain H., Anguiano G. a. Cheshire J. D.— Biochem. J., **50**, 12, 1951.
90. McIlwain H. a. Gore M. B. R.— Biochem. J., **50**, 24, 1951.
91. McIlwain H. a. Gore M. B. R.— Biochem. J., **54**, 305, 1953.
92. McIlwain H.— Biochem. J., **55**, 618, 1953.
93. Heald P. J.— Biochem. J., **57**, 673, 1954.
94. Владимирова Е. А.— Физиол. журн. СССР, **25**, 930, 1938.
95. Владимирова Е. А.— Вопр. мед. хим., **2**, 12, 1950.
96. Владимирова Е. А.— Биохим. нервн. системы, 47, 1954.
97. Richter D. a. Dawson R. M. C.— J. Biol. Chem., **176**, 1199, 1948.
98. Muntz J. A.— J. Biol. Chem., **201**, 221, 1953.
99. Владимирова Е. А.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., **29**, 219, 1950.
100. Владимирова Е. М.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., **30**, 345, 1950.
101. Палладин А. В.— Укр. биохим. журн., **19**, 293, 1947.
102. Палладин А. В.— Вестн. АН СССР, **10**, 37, 1952.
103. Палладин А. В.— Укр. биохим. журн., 26, 112, 1954.
104. Палладин А. В.— Биохим. нервн. системы, К., 7, 1954.
105. Палладин А. В.— Maqyar Tudomanyos Akademia Közlemenyei, **4**, 215, 1953.
106. Палладин А. В.— Wien. Klin. Wochschr., **68**, 473, 1954.
107. Павлов И. П.— Труды, **3**, 346, 1949.
108. Городисская Г.— Наук. зап. укр. біохім. ін-ту, **1**, 105, 1926.
109. Палладин А. В.— Биохимия, **17**, 456, 1952.
110. Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е.,— Биохим. нервн. системы, К., 63, 1954.
111. Минаев П. Ф. и Курохтина Т. Н.— Укр. биохим. журн., **21**, 359, 1949.
112. Палладин А. В., Хайкина Б. И. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, **84**, 777, 1952.
113. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— Укр. биохим. журн., **25**, 3, 1953.
114. Рыбина А. А. — Там же.
115. Владимиров Г. Е.— Биохимия, **19**, 577, 1954.
116. Палладин А. В. и Рыбина А. А.— ДАН СССР, **91**, 903, 1953.
117. Палладин А. В.— Журн. высш. нервн. деят., **3**, 801, 1953.
118. Горшелева Л. С. и Хозак Л. Е.— Журн. высш. нервн. деят., **2**, 411, 1952.

Биохим
функцио
нервной

Одним
мии нерв
функцией
ского стр
дование х
и структу
ской нерв
Первы
отделов н
них белко
тия А. Я
А. Ленцем
системы с
ные колич
в сером
55,3% бел
Б. Словцо
полушари
в спинном

[1] Докла
и фармакол
1959,

Биохимическая характеристика функционально различных отделов нервной системы [1]

Одним из путей изучения вопросов функциональной биохимии нервной системы, выяснения связи между специфической функцией различных ее отделов и особенностями их химического строения, а также обмена веществ в них является исследование химического состава и обмена веществ функционально и структурно различных отделов центральной и периферической нервной системы.

Первые данные о различном химическом строении разных отделов нервной системы, а именно: о различном содержании в них белковых веществ, были получены в конце прошлого столетия А. Я. Данилевским [1], Д. Петровским, Б. Словцовым, А. Ленцем и др. Они нашли, что отделы центральной нервной системы с более сложной функцией содержат более значительные количества белков. По исследованиям Д. Петровского [2], в сером веществе полушарий головного мозга содержится 55,3% белков (на сухой вес ткани), а в белом — только 24,7%. Б. Словцов и А. Георгиевская [3] обнаружили в коре больших полушарий 51% белков, в белом веществе головного мозга — 33, в спинном мозгу — 31, а в седалищном нерве — 29%.

[1] Доклад на IX съезде Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов в Минске 16 июня 1959 г. («Укр. біохім. журн.», т. XXXI, 1959, стр. 765—779).

Уже эти данные показали, что больше всего белков содержится в сером веществе больших полушарий головного мозга; затем идет белое вещество головного мозга, спинной мозг; меньше всего белков содержится в периферических нервах. Таким образом, чем сложнее функция данного отдела нервной системы, тем больше содержится в нем белковых веществ.

А. Палладин и Е. Рашба, изучая распределение белков, креатина и воды в разных отделах головного мозга животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития, нашли [4], что у всех изученных животных содержание белков было наибольшим в коре больших полушарий, затем шел мозжечок и на последнем месте было белое вещество полушарий, причем эти различия в содержании белков в разных отделах головного мозга были отчетливее всего выражены у млекопитающих, т. е. у животных с наиболее развитой центральной нервной системой; у птиц же, т. е. у животных с менее дифференцированной нервной системой, эти различия сглажены.

Чтобы подтвердить выводы о связи между сложностью функции и большим содержанием белковых веществ, мы [5] изучили химический состав разных отделов серого вещества, а именно: серого вещества коры больших полушарий, серого вещества подкорковых узлов, серого вещества мозжечка и серого вещества спинного мозга. Оказалось, что функционально наиболее сложный отдел серого вещества и филогенетически наиболее молодой — кора больших полушарий — содержит наибольшее количество белков; меньше их было в сером веществе коры мозжечка и подкорковых узлов и еще меньше в сером веществе спинного мозга — функционально наименее сложном и филогенетически наиболее древнем отделе серого вещества. О том же говорили и данные А. Ленца [5а], нашедшего в сером веществе головного мозга больше белков, чем в сером веществе подкорковых узлов.

Изучая химический состав спинномозговых узлов некоторых отделов вегетативной нервной системы, а также проводящих путей периферической нервной системы, мы установили, что и здесь филогенетически наиболее молодые отделы оказываются наиболее богатыми азотистыми веществами [6].

Во всех этих исследованиях определялось общее содержание белковых веществ в разных отделах нервной системы. Можно было, однако, думать, что в функционально и структурно различных частях нервной системы содержатся разные белковые вещества, специфические для данного отдела. Это побудило нас (Палладин и Горюхина) разделить извлекаемые из нервной ткани белки на четыре фракции (извлекаемые водой, 4,5%-ным хлористым калием, 0,1-н. едким натром и нерастворимый осток) и изучить содержание этих фракций в сером и белом веществе больших полушарий. Оказалось [7], что серое вещество

богаче белками, растворимыми в воде, чем белое вещество: в сером веществе белков, растворимых в воде, содержится около 30%, а в белом — около 19%. Белое вещество, наоборот, содержит гораздо больше (22%), чем серое (5%), нерастворимого белкового остатка.

Еще более убедительно на различный белковый состав разных отделов нервной системы указывают результаты изучения в нашем институте Н. Поляковой с помощью электрофореза на бумаге растворимых белков различных отделов центральной и периферической нервной системы. Эти исследования [8, 9] показали наличие в сером и в белом веществе больших полушарий головного мозга, мозжечке и спинном мозгу шести-семи белковых фракций, причем различные отделы центральной нервной системы отличались как числом фракций, так и содержанием отдельных фракций, в основном состоящих из глобулинов. Альбуминов в центральной нервной системе содержится очень незначительное количество, или они практически отсутствуют.

В отличие от центральной нервной системы периферические нервы, как мякотные, так и безмякотные, содержат значительное количество альбумина [10—12].

Таким образом, функционально и структурно различные отделы нервной системы отличаются друг от друга и по количеству и по составу содержащихся в них белковых веществ.

В головном мозгу находятся белковые вещества, содержащие в своем составе медь, причем, по данным Портер и Фольч-Пи [13], таких белков в коре больших полушарий содержится больше, чем в белом веществе.

Желая выяснить, не отличаются ли различные отделы мозга также разной интенсивностью белкового обмена, мы исследовали этот вопрос с помощью метода меченых атомов, а именно изучили (Палладин и Вертаймер) интенсивность включения меченного по сере метионина (S^{35}) в белки различных отделов центральной нервной системы кошек и обнаружили [14], что относительная удельная активность белков серого вещества больших полушарий в среднем равнялась 0,23; белого вещества больших полушарий — 0,10; мозжечка — 0,23; зрительных бугров — 0,19; среднего мозга — 0,17; продолговатого мозга — 0,14; спинного мозга — 0,08.

Таким образом, функционально наиболее сложные отделы центральной нервной системы — кора больших полушарий и мозжечок — обладают наибольшей скоростью обновления белков, т. е. наиболее интенсивным белковым обменом. Наименее интенсивный обмен белков характерен для спинного мозга, т. е. функционально наименее сложного отдела; к спинному мозгу по интенсивности обновления белков приближается белое вещество больших полушарий, а средний мозг, зрительные чер-

тоги и продолговатый мозг по интенсивности белкового обмена занимают промежуточное место.

Подобные данные на крысах для серого и белого вещества головного мозга получили Кон, Гейтонде и Рихтер [15], установившие, что включение S^{35} происходит интенсивнее в сером веществе, чем в белом веществе головного мозга.

Позже, изучая внедрение меченого метионина в белки мозга крыс с помощью авторадиографического метода, Гейтонде и Рихтер нашли [16], что внедрение меченного по сере метионина значительно интенсивнее происходит в отделы мозга, содержащие нервные клетки, чем в белое вещество головного мозга. По данным Велш [17], наиболее быстро белки обновляются в мозолистом теле.

С целью сравнения обмена белков в нерве с белковым обменом в головном мозгу Т. Силич [18] в нашем институте изучала скорость внедрения меченого метионина в белки нерва и установила, что обновление белков в нерве идет значительно менее интенсивно, чем в головном мозгу: в четыре раза медленнее, чем в белом веществе, и в шесть раз медленнее, чем в сером веществе головного мозга.

Е. Кравчинский и Т. Силич в нашей лаборатории [19] изучали скорость включения радиоактивного метионина в белковые фракции серого и белого вещества головного мозга кошек, полученные по методу Мирского и Поллистера. Оказалось, что радиоактивный метионин включается в различные белковые фракции с неодинаковой скоростью: наиболее интенсивно он включается в белковые фракции, экстрагируемые солевыми растворителями (0,14 M NaCl и 1 M NaCl). Для щелочной фракции и особенно щелочнонерастворимого остатка характерна значительно меньшая скорость включения радиоактивного метионина. При этом в сером веществе скорость обновления белков отдельных фракций выше, чем скорость обновления белков таких же фракций, полученных из белого вещества головного мозга.

Т. Силич [18], изучив в нашем институте скорость внедрения радиоактивного метионина в аналогичные белковые фракции нерва, выяснила, что и в нерве наибольшей интенсивностью обмениваемости характеризуются белки, входящие во фракции, экстрагируемые растворами хлористого натра. Значительно медленнее обмениваются белки, извлекаемые едким натром, и еще медленнее — белки нерастворимого в щелочах остатка.

Сравнение обмениваемости белков отдельных фракций нерва с обмениваемостью белков аналогичных фракций белого и серого вещества головного мозга показывает, что обмениваемость всех белковых фракций нерва ниже обмениваемости соответствующих белковых фракций белого и тем более серого вещества головного мозга [18].

Таким образом, судя по определению как общей радиоактивности белков нерва и белков головного мозга, так и радиоактивности отдельных белковых фракций нерва и головного мозга, обновление белков в нерве, иначе говоря обмен белков в нерве, идет гораздо менее интенсивно, чем обмен белков в головном мозгу — как в его белом веществе, так, особенно, в его сером веществе.

В последнее время уделяется все больше и больше внимания исследованию химического состава и обмена веществ отдельных клеточных структур. Однако полученные до сих пор данные о биохимических свойствах цитоплазматических структур в основном относятся к печени млекопитающих животных. Что касается биохимического изучения структурных образований клеток других тканей, особенно нервной ткани, то по этому вопросу имеются пока лишь единичные работы. Между тем изучение химического состава и обмена веществ клеточных структур различных отделов нервной системы, а также различных нейронов и других элементов нервной ткани представляет большой интерес.

Содержание белка в различных клеточных фракциях головного мозга (кроликов), выделенных путем дифференциального центрифугирования, определяла в нашем институте О. Кирсенко. Оказалось, что наибольшее количество белка содержится в митохондриальной фракции (23% общего содержания белка в ткани мозга), за ней идет конечная надосадочная фракция; значительно меньше белка содержится в ядерной фракции (7,5%) и еще меньше — в микросомах (1,7%).

По исследованиям Эбауда [20], который получил из серого и белого вещества головного мозга и из спинного мозга три клеточных фракции — ядерную, митохондриальную и надосадочную, митохондриальная фракция из серого вещества содержит больше азота, чем та же фракция из белого вещества.

Вопросу обмена белков в отдельных структурных элементах клеток нервной системы были посвящены наши исследования [21], в которых мы изучили скорость внедрения метионина S^{35} в белки ядерной, митохондриальной и микросомной фракций и надосадочной растворимой фракции, полученных с помощью дифференциального центрифугирования из полушарий головного мозга и мозжечка кроликов. Эти исследования показали, что интенсивность включения меченого метионина в белки отдельных внутриклеточных структур, выделенных из ткани полушарий головного мозга и мозжечка, различна. Наиболее интенсивный обмен свойственен белкам микросом: удельная радиоактивность белков микросом мозжечка равнялась (в среднем) 285,4, а белков микросом полушарий — 200,8, в то время как для митохондрий соответствующие показатели были 174,1 и 97,0, а для ядер — 189,4 и 174,2. Близка к микросомам по ин-

тенсивности включения радиоактивного метионина в белки надосадочная фракция. Белкам всех клеточных фракций мозжечка, как видно из величин удельной активности, свойственна более высокая обновляемость, чем белкам аналогичных клеточных фракций полушарий головного мозга.

Клуе и Рихтер [22], изучая внедрение радиоактивного метионина в белки клеточных фракций мозга молодых крыс, также обнаружили, что наибольшей обмениваемостью обладают белки микросомной, а также надосадочной фракций и наименьшей — белки митохондриальной фракции. При этом в микросомной фракции наиболее интенсивно обмениваются щелочнорастворимые белки, а с меньшей интенсивностью — водорастворимые белки; в ядерной и митохондриальной фракциях наиболее интенсивно обмениваются солерастворимые белки. Наименьшей интенсивностью обмениваемости во всех клеточных фракциях обладают нерастворимые белки.

Несомненный интерес представляет фракция белков, носящая название фосфопротеинов и встречающаяся в ряде тканей животного организма, в том числе и в нервной ткани. О выполнении фосфопротеинами каких-то важных функций в головном мозгу говорит чрезвычайно быстрая обмениваемость их фосфора, установленная опытами Давидсона и сотр. [23], Джонсона [24], Владимирова [25] и других с применением меченого фосфора. Скорость обмена фосфопротеинов, связанного, по данным Энгельгардта [26], в первую очередь с окислительным фосфорилированием, далеко превосходит скорость обмена нуклеиновых кислот.

Фосфопротеинов, по данным Э. Сквирской, полученным в нашей лаборатории, в сером веществе больших полушарий и мозжечке содержится почти в два раза больше, чем в белом веществе [27].

Крепс [28] показал, что обновление фосфопротеинов в разных отделах центральной нервной системы животных происходит с различной скоростью, причем имеется прямая зависимость между уровнем функционального развития разных отделов мозга и интенсивностью обмена в них фосфопротеинов; в соответствии с этим скорость обновления фосфопротеинов в коре больших полушарий головного мозга собак превышает скорость их обновления в других отделах мозга.

Активность фосфопротеинфосфатазы в коре больших полушарий и в мозжечке выше, чем в белом веществе [27].

Функционально различные отделы нервной системы отличаются друг от друга также по содержанию и по обмену в них нуклеиновых кислот, которые, судя по новейшим данным об участии этих кислот в важнейших жизненных процессах, относятся к веществам, имеющим первостепенное значение для биологической функции клетки.

Как показали выполненные в нашей лаборатории исследования [29], кора головного мозга и мозжечок стоят на первом месте по общему содержанию нуклеиновых кислот; в белом веществе больших полушарий их значительно меньше; еще меньше в периферическом нерве. Содержание рибонуклеиновой кислоты (РНК) высоко в больших полушариях и в мозжечке; значительно ниже оно в белом веществе полушарий и еще ниже в периферическом нерве. Содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) наиболее высоко в мозжечке, почти наполовину меньше в сером веществе больших полушарий и еще меньше в белом веществе полушарий и в периферическом нерве.

Э. Сквирская и Т. Бабий [30] изучали в нашем институте с помощью хроматографического метода состав нуклеиновых кислот различных отделов нервной системы кошек и коров, а именно: содержание в их нуклеотидах азотистых оснований. Они установили, что содержание азотистых оснований в РНК серого и белого вещества больших полушарий головного мозга и мозжечка коров и кошек почти одинаково и ясно отличается от их содержания в РНК периферического нерва, в составе которой больше гуанина и меньше аденина и урацила; РНК нерва отличается более высоким коэффициентом специфичности (отношение суммы гуанина и цитозина к сумме аденина и урацила). Этот коэффициент специфичности для РНК различных отделов головного мозга почти одинаков и находится (для мозга коровы) в пределах от 1,68 до 1,75, а для РНК нерва коровы равен 2,25.

Что касается состава дезоксирибонуклеиновой кислоты различных отделов головного мозга и периферического нерва коров, то здесь различий, отмеченных выше для РНК, обнаружить не удается: по содержанию азотистых оснований ДНК разных отделов головного мозга и периферических нервов одинакова; одинаков и коэффициент специфичности (для серого и белого вещества полушарий и для мозжечка он равен 0,67—0,69, а для нерва — 0,7).

Как показали Э. Сквирская и Т. Силич [29], изучавшие обмен нуклеиновых кислот (освобожденных при выделении от примесей, сопутствующих им при обычном изолировании по методу Таннгаузера), наиболее интенсивно обновляются, судя по скорости внедрения в них радиоактивного фосфора, нуклеиновые кислоты серого вещества больших полушарий, медленнее — мозжечка, еще медленнее — белого вещества больших полушарий.

О том же говорят и результаты определения активности деполимеризующих ферментов — рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы в разных отделах головного мозга: активность рибонуклеазы наиболее высока в сером веществе больших полушарий, ниже в мозжечке и еще ниже в белом веществе; ак-

тивность дезоксирибонуклеазы также наиболее высока в сером веществе, она ниже в белом веществе и еще ниже в мозжечке [29].

Крепс с сотр. [28] также нашел, что обновление рибонуклеиновой кислоты в разных отделах центральной нервной системы животных происходит с различной интенсивностью, которая находится в прямой зависимости от уровня функционального развития отделов мозга. В соответствии с этим скорость обновления РНК в коре больших полушарий головного мозга собак превышает скорость ее обновления в других отделах головного мозга.

Различные зоны коры больших полушарий головного мозга собаки, соответствующие разным анализаторам, по данным Крепса, обладают различной интенсивностью обмена рибонуклеиновой кислоты: наибольшая скорость обновления РНК присуща зоне двигательного анализатора.

Что касается распределения нуклеиновых кислот в отдельных клеточных структурах нервной ткани, то, по Эбауд [20], половина рибонуклеиновой кислоты содержится в митохондриях.

Определение содержания рибонуклеиновой кислоты в ядрах, выделенных из больших полушарий и из мозжечка, показало, что в ядрах полушарий содержится значительно больше РНК, чем в ядрах мозжечка [30].

Состав РНК, выделенной из ядер больших полушарий и мозжечка коров, как это показали проведенные в нашем институте исследования [30], не одинаков: в РНК ядер мозжечка несколько больше гуанина и цитозина, меньше урацила и выше коэффициент специфичности, чем в РНК ядер больших полушарий; последний для ядер мозжечка равен 1,43, а для ядер полушарий — 1,09. Состав ДНК в ядрах полушарий и мозжечка одинаков.

Что касается обмениваемости РНК ядер полушарий и мозжечка кошек, то, судя по скорости внедрения радиоактивного фосфора, РНК ядер полушарий обменивается интенсивнее, чем РНК ядер мозжечка [30].

Таким образом, функционально и структурно различные отделы нервной системы отличаются по содержанию и по обмену нуклеиновых кислот, а также по их составу. Наиболее высокое содержание и наиболее интенсивный их обмен характерны для функционально более сложных отделов центральной нервной системы, а именно: для коры больших полушарий и мозжечка. Нерв отличается от головного мозга как значительно более низким содержанием РНК и ДНК, так и химическим строением РНК, для которой, в частности, характерен более высокий коэффициент специфичности.

Робертс, Френкель и Гарман [31] с помощью хроматографического метода исследовали содержание свободных аминокис-

лот в различных отделах нервной системы мышей и кроликов и нашли в мозге свободные глютаминовую, аспарагиновую и γ-аминомасляную кислоты, таурин, цистин, серин, глицин, аланин, валин и лейцин; в меньшем количестве эти аминокислоты содержались в спинном мозгу; в седалищном нерве (кролика) свободных аминокислот было еще меньше и отсутствовала γ-аминомасляная кислота.

В последнее время большое внимание исследователей привлекают к себе глютаминовая кислота и глютамин, в частности в связи с вопросом о возможных источниках аммиака в мозгу, а также γ-аминомасляная кислота. С процессом образования аммиака, судя по результатам ряда исследований, тесно связана функциональная деятельность головного мозга; количество аммиака в мозгу может даже служить показателем его функционального состояния.

О важной роли глютаминовой кислоты в обмене веществ нервной ткани говорит то, что в ткани мозга ее содержится больше, чем в какой-либо другой ткани, а также то, что более чем 50% всего α-аминоазота, содержащегося в нервной ткани, приходится на долю глютаминовой кислоты и глютамина. По содержанию глютамина мозг уступает только сердечной мышце.

В функционально различных отделах центральной нервной системы глютамин и глютаминовая кислота содержатся в различных количествах. Кребс, Эглестон и Гемс [32], изучая содержание глютаминовой кислоты, глютамина и аммиака в различных тканях разных животных, нашли, что кора больших полушарий стоит на первом месте среди всех тканей по общему содержанию глютаминовой кислоты и глютамина и что в сером веществе больших полушарий головного мозга (овцы) глютаминовой кислоты и глютамина содержится больше, чем в белом веществе. А. Силакова в нашем институте также обнаружила, что наибольшее количество глютамина содержится в сером веществе больших полушарий головного мозга и в мозжечке кроликов, т. е. в функционально наиболее активных отделах центральной нервной системы. В белом веществе больших полушарий его содержится в полтора-два раза меньше.

В последнее время содержание глютаминовой кислоты, глютамина и γ-аминомасляной кислоты в разных участках головного мозга кошек и крыс подробно изучали Берл и Велш [33], Тоуэр [34]. По их данным, глютаминовой кислоты больше всего в коре головного мозга (для крысы 11,6 *мкмоль/г* ткани, для кошки — 9,55 *мкмоль/г* ткани); к ней приближаются nucleus caudatus (для кошки — 9,05), зрительные чертоги (для крысы — 11,7, для кошки — 9,8) и кора мозжечка (10,2 и 9,0); значительно меньше, в четыре раза, глютаминовой кислоты содержится в белом веществе больших полушарий (для кошки — 2,25). Наибольшее количество глютамина они обнаружили в

мозжечке (для крысы — 5,8, для кошки — 4,25) и коре больших полушарий (крыса — 5,0, кошка — 5,35); максимальное количество γ-аминомасляной кислоты обнаружено в зрительных чертогах (крыса — 3,5), затем идет обонятельный узел (3,2) и далее — кора (2,0).

Робертс [37] приводит несколько иные данные о распределении γ-аминомасляной кислоты и ставит на первое место кору больших полушарий (64 *мг*%), далее зрительные чертоги (41 *мг*%) и, наконец, белое вещество (28 *мг*%).

γ-Аминомасляная кислота фактически уникальна для центральной нервной системы. В коре глютаминовая и γ-аминомасляная кислоты находятся в основном в нейронах, а глютамин наполовину в ненейрональных элементах [34].

Лоу, Робинс и Эгерман [38], изучая активность декарбоксилазы глютаминовой кислоты в мозгу обезьян и кроликов, нашли, что наибольшая активность этого фермента присуща разным участкам серого вещества головного мозга, в то время как ее активность в белом веществе очень незначительна.

Активность декарбоксилазы глютаминовой кислоты в спинном мозгу от верхних его отделов к нижним постепенно снижается, что, по-видимому, связано с постепенным относительным уменьшением количества серого вещества.

В различных структурных элементах клеток коры головного мозга, выделенных путем дифференциального центрифугирования, глютаминовая кислота, глютамин и γ-аминомасляная кислота распределены неодинаково.

По сводке Тоуэр [34], глютаминовая кислота и γ-аминомасляная кислота содержатся в основном в митохондриях; в ядрах их в два раза меньше. Равное количество глютамина содержится в митохондриальной и ядерной фракциях. В микросомной фракции не обнаружено ни глютаминовой кислоты, ни глютамина, ни γ-аминомасляной кислоты.

Важную роль в центральной нервной системе играют углеводы, являющиеся основным источником энергии для нервной ткани.

Гликоген [39] содержится в разных отделах нервной системы в различных количествах; его больше всего в коре больших полушарий; несколько меньше в мозжечке; еще меньше (почти в два раза, чем в коре) в продолговатом мозгу; близким к нему является спинной мозг и на последнем месте по содержанию гликогена стоит седалищный нерв.

Гликоген в мозгу подвергается непрерывным превращениям. На быстро протекающий его обмен указывает то, что скорость обновления углерода гликогена, судя по скорости внедрения в него меченого углерода, равна или даже превышает, как это

показала М. Прохорова [40], скорость обновления гликогена печени.

Гликолиз, по данным, полученным в нашем институте, протекает в разных отделах мозга неодинаково [41]: в сером веществе больших полушарий он идет гораздо энергичнее, чем в белом веществе. Диксон [42] исследовал интенсивность гликолиза в поверхностных слоях коры, состоящих преимущественно из дендритов, и в более глубоко расположенных слоях, содержащих основные массы нервных клеток, и установил, что интенсивность гликолиза в поверхностных слоях выше, чем в глубоко расположенных. Диксон считает, что интенсивность гликолиза в дендритных отростках нервных клеток определяет высокую скорость гликолиза в коре мозга в целом. Малая скорость гликолиза в белом веществе мозга и в нервах может зависеть от большого содержания в них инертных миелиновых веществ.

О том, что гликолиз протекает с различной интенсивностью в функционально различных отделах нервной системы, говорят также результаты изучения нами активности ферментов углеводного обмена, показавшие, что их активность в разных участках мозга различна.

Фосфорилаза [39] наиболее активна в больших полушариях головного мозга и в мозжечке и менее активна в продолговатом и особенно в спинном мозгу.

Гексокиназа, которой принадлежит важная роль среди ферментов, обеспечивающих использование углеводов мозговой тканью, по данным А. Палладина и Н. Поляковой [43], наиболее активна в мозжечке и в коре больших полушарий. Менее активна она в продолговатом мозгу и в белом веществе больших полушарий.

Альдолаза, по данным А. Палладина и Н. Поляковой [44], также наиболее активна в коре больших полушарий; затем идут мозжечок, продолговатый мозг, белое вещество больших полушарий и, наконец, спинной мозг.

Аденозинтрифосфатаза, обеспечивающая освобождение энергии, сосредоточенной в фосфатных связях аденозинтрифосфорной кислоты, по данным А. Палладина и Ц. Штутман [45], обладает наибольшей активностью в коре больших полушарий и в мозжечке, меньшей — в продолговатом мозгу и наименьшей — в белом веществе больших полушарий головного мозга.

Таким образом, функционально более сложные отделы нервной системы характеризуются большей активностью ферментов углеводно-фосфорного обмена.

В химическом строении нервной ткани большую роль играют липоиды. Почти половина сухого вещества головного мозга приходится на долю липоидов; в спинном мозгу их еще больше.

Распределение липоидов в разных отделах центральной

нервной системы обратно распределению белковых веществ: больше всего липоидов содержится в периферических нервах, затем идет спинной мозг и на последнем месте стоит головной мозг, причем в его белом веществе содержится липоидов больше, чем в сером веществе (в коре).

Распределение липоидов в различных участках серого вещества также дает картину, обратную той, которую мы видели для белковых веществ: наиболее богат липоидами (фосфатидами и холестерином), по данным А. Палладина, Е. Рашбы и Р. Гельман [5, 6], филогенетически наиболее старый и функционально наименее сложный отдел серого вещества — серое вещество спинного мозга; беднее всего и фосфатидами и холестерином серое вещество коры больших полушарий.

Корей [46] определял содержание ацетальфосфолипидов в разных отделах головного мозга человека и обнаружил наименьшее их содержание в коре головного мозга, в nucleus caudatus и в сером веществе мозжечка; более значительные их количества содержались в centrum ovale и в белом веществе мозжечка.

Исследование Н. Поляковой [47] состава неомыляемой фракции головного мозга кроликов и коров, а также белого и серого вещества больших полушарий мозга человека с помощью хроматографического метода на колонке показало, что белое вещество больших полушарий содержит 14% (при перерасчете на сухое вещество) неомыляемых веществ, а серое — 8% и что стеринов в неомыляемой фракции белого вещества содержится 93%, а в неомыляемой фракции серого вещества — 85%. В обоих случаях главная масса стеринов представляет собой холестерин.

Серое вещество содержит α-оксихолестерин, которого нет в белом веществе. Таким образом, функционально различные отделы головного мозга отличаются друг от друга не только по количеству стеринов, но и по их составу.

Определяя содержание липоидов в различных зонах коры больших полушарий, Г. Городисская [48] нашла, что функционально различные зоны коры имеют разный химический состав; этим было установлено наличие в коре больших полушарий наряду с анатомической и функциональной топографией также топографии химической.

Эбауд [20] с сотр. нашли, что 50% фосфолипидов содержится в митохондриальной фракции, одна треть — в ядерной. Во всех клеточных фракциях серого вещества фосфолипидов содержится меньше, чем в соответствующих фракциях белого вещества.

Обновление фосфолипидов в разных отделах центральной нервной системы животных происходит, по данным Е. Крепса, А. Смирнова и Д. Четверикова [28], с различной скоростью, причем имеется прямая зависимость между интенсивностью об-

мена фосфолипидов и уровнем функционального развития данного отдела мозга. Скорость обновления фосфолипидов в коре больших полушарий мозга собак выше, чем скорость их обновления в белом веществе больших полушарий и в других отделах головного мозга. У кроликов, кора больших полушарий которых стоит на значительно более низком уровне функционального развития, такого превалирования интенсивности обмена фосфолипидов в коре не наблюдается.

Различные зоны коры больших полушарий мозга собаки обнаруживают различную интенсивность обмена фосфолипидов, причем наибольшая скорость их обновления характерна для зоны двигательного анализатора.

Различную активность в разных отделах головного мозга обнаруживают не только упомянутые выше ферменты углеводно-фосфорного обмена, но и другие ферменты мозговой ткани.

В сером веществе головного мозга более энергично по сравнению с белым веществом, происходят окислительно-восстановительные процессы (Е. Лахно); наименее интенсивно окислительно-восстановительные процессы происходят в стволе мозга. В таком же направлении изменяется и активность фермента каталазы.

Изучение Эбаудом распределения окислительных ферментов показало, что их активность в сером веществе на 50% выше, чем в белом.

Эшби, Гарцоли и Шустер [49], изучая распределение карбоангидразы, холинэстеразы и ацетилфосфатазы в мозгу собак и кошек, установили, что содержание ацетилфосфатазы в мозгу повышается во время эмбрионального развития и что этот фермент, а также холинэстераза появляются раньше угольной ангидразы. Активность этих двух ферментов у людей, по их данным, выше в коре головного мозга, чем в белом веществе. Таких отличий между разными отделами головного мозга у собаки, кошки и кролика они не обнаружили. Очень высокая активность холинэстеразы обнаружена в хвостатом ядре (nucleus caudatus) мозга человека. Угольная ангидраза более активна в белом веществе, чем в сером веществе больших полушарий.

Е. Крепс с сотр. [50], изучая развитие активности ряда важнейших ферментных систем мозга (цитохромоксидазы, сукцинидегидразы, аденозинтрифосфатазы) и сопоставляя развитие их с морфологическим развитием и с функциональным созреванием мозга, обнаружили у взрослых животных наибольшую активность ферментных систем в коре (чему соответствует наибольшая сложность структуры и физиологических функций коры), хотя биохимическое созревание коры и вообще передних высших отделов мозга наступает в более поздние сроки, чем биохимическое развитие каудальных отделов — продолговатого

и спинного мозга, созревающих рано — уже в конце эмбрионального или в самом начале постэмбрионального развития.

Распределение ферментов в клеточных фракциях серого и белого вещества одинаково (Эбауд). Приблизительно 80% активности окислительных и фосфорилирующих ферментов приходится на митохондрии. Около 15% активности цитохромоксидазы приходится на ядерную фракцию, где отсутствует дегидрогеназа яблочной кислоты. Цитохромоксидаза отсутствует в надосадочной фракции. Гликолитические ферменты в основном содержатся в микросомах. Таковы главнейшие данные, которыми мы располагаем сейчас в отношении биохимии функционально различных частей нервной системы.

Из всего изложенного выше видно, что различные по своей функции участки центральной нервной системы характеризуются рядом биохимических отличий. Чем функционально сложнее ее отдел, тем выше в нем содержание белков, и особенно водорастворимых, а также фосфопротеинов, тем выше содержание нуклеиновых кислот, тем больше в нем глютаминовой и γ-аминомасляной кислот и глютамина, тем интенсивнее протекают в нем процессы обмена белков, нуклеиновых кислот, глютаминовой кислоты, углеводов, тем выше в нем активность многих ферментов, например, рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, декарбоксилазы глютаминовой кислоты, ферментов углеводно-фосфорного обмена, окислительных ферментов.

Еще более резко, чем отдельные участки центральной нервной системы между собой, отличаются от разных ее отделов периферические нервы, которые не только стоят на последнем месте по содержанию указанных выше веществ и по интенсивности их обмена, но и отличаются по составу и строению некоторых из них, например, наличием альбумина, иным строением РНК (более высоким коэффициентом ее специфичности).

Неодинаковыми являются также химическое строение отдельных внутриклеточных структур нервной ткани и обмен веществ в них, причем одноименные структурные элементы клеток разных отделов мозга также характеризуются определенными биохимическими отличиями.

Литература

1. Данилевский А. Я.— Физиол. сб., **2**, 141, 167, 1891.
2. Петровский Д.— Pfluger's Archiv, **7**, 367, 1873.
3. Словцов Б. И. и Георгиевская А. М.— Русск. физиол. журн., **4**, 35, 1921.
4. Палладін А. В. і Рашба О. Я.— Укр. біохім. журн., 7, **5**, 51 і 85, 1935.
5. Палладін А. В., Рашба О. Я. і Гельман Р.— Укр. біохім. журн., 8, 5, 1935.

5а. Ленц А. К.— Изв. Петрогр. биол. лабор., **16**, 89, 1917.

6. Палл
журн.,
7. Палл
журн.,
8. Палл
9. Поля
10. Поля
11. Палл
отд. II,
12. Поля
13. Porte
Neuroch
14. Палл
15. Cohn
16. Gaito
17. Waels
mistry,
18. Палл
журн. С
19. Кравч
1957.
20. Aboac
siol., 168
21. Палла
702, 195
22. Cloue
23. David
1951.
24. Johns
25. Влади
26. Энгел
системы,
27. Сквир
К., 36, 19
28. Крепс
химия не
29. Сквир
темы, К.
30. Сквир
31. Robert
Med., **74**,
32. Krebs
33. Berl S.
34. Tower
Wien, 195
35. Waelsc
36. Brody
37. Robert
11, 1956.
38. Lowe I.
39. Хайкин
темы, К.,
40. Прохор
41. Сквирс
42. Dickson
43. Паллад
44. Паллад
1948.

6. Палладін А. В., Рашба О. Я. і Гельман Р.— Укр. біохім. журн., 8, 27, 1935; **9**, 169, 1936.
7. Палладин А. В.— Физиол. журн. СССР, **33**, 727, 1947; Укр. біохім. журн., **19**, 293, 1947.
8. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, **107**, 568, 1956.
9. Полякова Н. М.— Укр. біохім. журн., **28**, 286, 1956.
10. Полякова Н. М.— ДАН СССР, 109, 1174, 1956.
11. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— Бюлл. Польск. акад. наук, отд. II, **7**, 47, 1959.
12. Полякова Н. М.— Укр. біохім. журн., **31**, 314, 1959.
13. Porter H. a. Folch-Pi J.— В кн.: Korey S. a. Nürnberger. Neurochemistry, 48, 1956.
14. Палладин А. В. и Вертаймер Н.— ДАН СССР, **102**, 309, 1955.
15. Cohn P., Gaitonde M. a. Richter D.— J. Physiol., **126**, 7P, 1954.
16. Gaitonde M. a. Richter D.— Proc. Roy. Soc., **145**, 83, 1956.
17. Waelsch H.— Symposium III at the IV internat. Gongress of Biochemistry, Wien, 1958.
18. Палладин А. В., Полякова Н. М. и Силич Т. П.— Физиол. журн. СССР, **43**, 611, 1957.
19. Кравчинський Є. М. і Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **29**, 25, 1957.
20. Aboad L., Cerard R., Banks J. a. Tschirgy R., Amer. J. Physiol., **168**, 753, 1952.
21. Палладин А. В., Белик Я. В. и Крачко Л.— ДАН СССР, **127**, 702, 1959.
22. Clouet D. a. Richter D.— J. Neurochem., **3**, 219, 1959.
23. Davidsohn J., Frazer S. a. Hutchison W.— Bioch. J. **49**, 311, 1951.
24. Johnson R. a. Albert S.— J. Biol. Chem., **200**, 335, 1953.
25. Владимиров Г. Е.— Физиол. журн. СССР, **39**, 1, 1953.
26. Энгельгардт В. А. и Лисовская Н.— В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 77, 1954.
27. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 36, 1954.
28. Крепс Е. М., Смирнов А. А., Четвериков Д. А.— В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 125, 1954.
29. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— В кн.: Биохимия нервной системы, К., 36, 1954; Вопросы биохимии нервной системы, К., 51, 1957.
30. Сквирська Е. Б. і Бабій Т. П.— Укр. біохім. журн., **31**, 1959.
31. Roberts E., Frenkel S. a. Harman P.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., **74**, 383, 1950.
32. Krebs H., Eggleston L. a. Hems R.— Bioch. J., **44**, 159, 1949.
33. Berl S. a. Waelsch H.— J. Neurochem., **3**, 161, 1958.
34. Tower D.— Symposium III of the IV Internat. Congress of Biochemistry, Wien, 1958.
35. Waelsch H.— Advanc. Enzymol., **13**, 237, 1952.
36. Brody T. a. Bain J.— J. Biol. Chem., **195**, 685, 1952.
37. Roberts E.— В кн.: S. Korey a. J. Nürnberger, Neurochemistry, 11, 1956.
38. Lowe I., Robins E. a. Egerman G.— J. Neurochem, **3**, 8, 1958.
39. Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е.— В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 63, 1954.
40. Прохорова М.— В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 87, 1954.
41. Сквирська Е. Б.— Укр. біохім. журн., **12**, 3, 1938.
42. Dickson— J. Physiol., **120**, 267, 1963.
43. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, 91, 347, 1953.
44. Палладін А. В. і Полякова Н. М.— Укр. біохім. журн., **21**, 341, 1948.

45. Палладін А. В. і Штутман Ц. М.— Укр. біохім. журн., **20**, 311, 1948.
46. Korey S.— В кн.: S. Korey a. J. Nürnberger, Neurochemistry, 143, 1956.
47. Полякова Н. М.— ДАН СССР, **93**, 321, 1953; В кн.: Биохимия нервн. системы, К., 112, 1954.
48. Городисская Г. Я.— Медико-биол. журн., **1**, 77, 1926; **2**, 61, 1926.
49. Ashby K., Garzoli R. a. Schuster E.— Amer. J. Physiol., **170**, 116, 1952.
50. Крепс Е. М., Пигарева З. Д., Четвериков Д. А. и Помазанская Л. Ф.— Журн. высш. нервн. деят., **2**, 46, 1952

Рад
в БИО

Изуч
желая
ций, из
ки давн
тить хи
те или и
судьбу
организ
Откр
чать та
и физич
ществ и
ми ж
кул.
Н
ново
еще

1
мирно
журн.»

Радиоактивные изотопы в биохимии нервной системы [1]

Изучая процессы обмена веществ в животном организме, желая выяснить промежуточные этапы всех химических реакций, из совокупности которых состоит обмен веществ, биохимики давно мечтали о возможности каким-нибудь образом пометить химическую молекулу, которая претерпевает в организме те или иные превращения, и, пользуясь этой меткой, проследить судьбу меченого вещества во время его превращения в живом организме.

Открытие радиоактивных изотопов дало возможность получать такие «меченые» молекулы, которые своими химическими и физическими свойствами не отличаются от природных веществ и превращение которых в животном организме идет теми же путями, как и превращение обычных, немеченых молекул.

Если применение радиоактивных изотопов явилось началом нового этапа исследований в области биохимии вообще, то в еще большей степени это относится к исследованиям в области

[1] Доклад в Венгерской академии наук в 1961 г. и на конференции по мирному использованию атомной энергии в Киеве в 1961 г. («Укр. біохім. журн.», т. XXXIII, 1961, стр. 602—621).

биохимии нервной системы — проблемы, являющейся одной из наиболее сложных проблем биохимии.

Изучение химического состава головного мозга и особенностей обмена веществ в нем представляет большие трудности вследствие многообразия клеточных и проводниковых структур, сложнейшего распределения серого и белого вещества, чрезвычайного богатства ткани мозга лабильными соединениями. Особенно большие трудности возникают при изучении связи между специфическими функциями головного мозга и особенностями обмена веществ в нем. А между тем задача связать изменения в обмене веществ головного мозга с его функциональным состоянием является основной задачей биохимии головного мозга. Метод меченых атомов открыл широкие возможности для изучения обмена веществ в головном мозгу и в других отделах нервной системы при тех или иных физиологических состояниях и, что особенно важно, в опытах на целом, нетронутом животном.

Применение радиоактивных изотопов, основанное на маркировке ими молекул интересующих нас веществ, уже дало возможность уточнить некоторые данные о химическом составе мозга, установить, что некоторые из составных химических веществ головного мозга, о которых раньше думали, что они в мозгу взрослых животных не подвергаются изменениям, в действительности непрерывно расщепляются и синтезируются, изучить отдельные процессы обмена веществ в головном мозгу и выяснить влияние на них различного функционального состояния.

В настоящей обзорной статье я хочу изложить наиболее важные результаты применения радиоактивных изотопов для изучения процессов обмена веществ в нервной системе, прежде всего в головном мозгу, и изменений в них при том или ином функциональном состоянии; хочу изложить результаты как исследований, выполненных в Институте биохимии Академии наук Украинской ССР и в других научных учреждениях Советского Союза, так и наиболее интересных исследований ученых зарубежных стран.

Изучение химической структуры различных участков мозга показало, что функционально различные его отделы имеют различный химический состав, в частности, отличаются по количеству содержащихся в них белков: функционально наиболее сложные и филогенетически наиболее молодые отделы центральной нервной системы наиболее богаты белковыми веществами. В них содержится также больше растворимых веществ [20].

Но как ведут себя белки в различных отделах нервной системы, происходит ли в них белковый обмен с одинаковой или с различной скоростью — это мы смогли узнать только с по-

мощью радиоактивных изотопов, применив их для сравнительного изучения интенсивности обмена белковых веществ в различных отделах нервной системы. Палладин и Вертаймер [23], вводя в тело животных (кошек) аминокислоту метионин, содержащую радиоактивную серу, и определяя после этого радиоактивность белков различных отделов центральной нервной системы, а именно — серого вещества больших полушарий, белого вещества больших полушарий, мозжечка, среднего мозга, продолговатого мозга, зрительных бугров и спинного мозга, изучили скорость внедрения в белки этих отделов радиометионина и таким образом определили скорость обновления, иначе говоря, интенсивность обмена белков в этих отделах.

Эти исследования показали, что наибольшей скоростью обновления обладают белки серого вещества больших полушарий головного мозга и мозжечка, т. е. функционально наиболее сложные и филогенетически наиболее молодые отделы центральной нервной системы, которые, как показали прежние исследования, содержат наибольшее количество белковых веществ. Наименьшей интенсивностью обмена белков обладает спинной мозг, т. е. функционально наименее сложный и филогенетически наиболее древний отдел центральной нервной системы, содержащий в то же время наименьшее количество белков. К спинному мозгу по интенсивности обновления белков близко стоит белое вещество больших полушарий. Другие отделы — продолговатый мозг, средний мозг, зрительные бугры — занимают среднее положение по интенсивности белкового обмена.

Подобные же результаты, исследовав, правда, только серое и белое вещество больших полушарий головного мозга, получили Кон, Гейтонде и Рихтер; они также нашли, что включение меченного радиосерой метионина идет интенсивнее в серое вещество, чем в белое вещество головного мозга. Позднее они указали, что меченая аминокислота включается более интенсивно в отделы мозга, богатые нервными клетками.

Кравчинский и Силич, продолжив эти исследования, изучали скорость включения радиометионина в отдельные белковые фракции серого и белого вещества головного мозга кошек; они разделили белки серого и белого вещества больших полушарий головного мозга на четыре белковых фракции, две из которых экстрагировались растворами хлористого натра, одна — растворимая в едком натре (1-н. растворе) и четвертая — нерастворимая в едком натре. Они нашли для белковых фракций, полученных из серого вещества, наибольшее обновление во фракциях, экстрагируемых солевыми растворителями. Для фракции белков, растворимых в едком натре, и особенно для щелочно-нерастворимой фракции, характерна значительно меньшая скорость включения радиометионина, т. е. значительно менее ин-

тенсивный обмен белков. В белом веществе направленность включения меченого метионина в различные белковые фракции такая же, как и в сером веществе, но включение метионина происходит во всех фракциях на более низком уровне, чем в соответствующих фракциях серого вещества.

Эти данные об обмене белков в различных отделах головного мозга ничего не говорили о роли в обмене белков отдельных внутриклеточных структур головного мозга, в то время как этот вопрос представляет большой научный интерес. Недаром в последнее время уделяется все больше и больше внимания изучению биохимии внутриклеточных компонентов тканей.

Первым шагом в этом направлении явилось изучение Беликом и Крачко обмена ядерных и цитоплазматических белков ткани головного мозга кошек путем определения скорости внедрения радиометионина в них. Ядра из ткани головного мозга они выделяли по методу Палладина, Рашбы и Штутман. Эти исследования показали, что обновление белков в ядрах, выделенных из головного мозга, происходит более интенсивно, чем в цитоплазме.

Продолжая эти исследования, Палладин, Белик и Крачко [22] изучили обновление белков в отдельных структурных компонентах клеток полушарий головного мозга и мозжечка, а именно — в ядрах, митохондриях, микросомах и в растворимой цитоплазматической фракции.

Отдельные клеточные фракции были получены методом дифференциального центрифугирования гомогенатов из полушарий головного мозга и мозжечка.

Эти исследования показали, что белки различных клеточных элементов ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка, судя по скорости внедрения в них меченого метионина, обновляются с различной интенсивностью: наибольшей интенсивностью белкового обмена и в полушариях и в мозжечке характеризуются микросомы; к ним близки по интенсивности обмена белки растворимой цитоплазматической фракции. Наиболее низким обменом характеризуются белки митохондрий; в мозжечке к ним по уровню обмена близки ядра. Выяснилось, кроме того, что обновляемость белков отдельных внутриклеточных структур ткани мозжечка выше обновляемости белков соответствующих структур ткани полушарий головного мозга.

Внедрение радиометионина в белки отдельных клеточных фракций мозга молодых крыс изучали Клуэ и Рихтер и также нашли, что наиболее интенсивно он внедряется в белки микросом.

Фурст, Лайта и Велш изучали обмен белков в различных отделах мозга обезьян и в отдельных внутриклеточных фракциях, определяя скорость внедрения радиоактивного лизина в них, и нашли, что скорость обмена белков в коре больших по-

лушарий, мозжечке, таламусе и гипоталамусе выше, чем в спинном мозгу; самая высокая скорость обмена белков была найдена в мозолистом теле. Из клеточных фракций наиболее интенсивный обмен белков и этими авторами был обнаружен в микросомах.

Пенн исследовал расщепление сывороточного альбумина, меченного изотопом углерода (C^{14}), отдельными внутриклеточными структурами головного мозга и нашел, что в основном расщепление альбумина осуществляется митохондриями. Данные Пенна вполне согласуются с результатами исследований Поляковой, изучавшей распределение протеиназы между клеточными структурами мозга и нашедшей, что протеиназа локализована в основном в митохондриях.

Включение радиометионина в белки мозга изучалось также с помощью гисторадиоавтографического метода [31]. Было найдено, что уровень обмена белков в сером веществе мозга значительно выше, чем в белом веществе, и что уровень белкового обмена в нейронах различных формаций центральной нервной системы различен: в самой нервной клетке наибольшая активность связана с цитоплазмой тела нейрона и дендритом, а наименьшая — с телом ядрышка и с аксональным отростком.

С помощью меченого метионина Силич изучила обмен белков нерва. Оказалось, что обновление белков в нерве (седалищном нерве кошек), иначе говоря, обмен белков в нерве происходит гораздо менее интенсивно, чем обмен белков в головном мозгу, как в его белом веществе, так и, особенно, в сером.

Чтобы выяснить, все ли белковые вещества, содержащиеся в нерве, обмениваются одинаково медленно, белки нерва были разделены на четыре белковых фракции, такие же, на которые, как выше было указано, делили белки головного мозга, и была исследована скорость внедрения в них радиометионина. Оказалось, что белки различных белковых фракций нерва сильно различаются по скорости внедрения в них меченой аминокислоты и что в нерве наряду с медленно обменивающимися белками содержатся белки, обладающие значительной активностью обмена. Обмениваемость белковых фракций нерва ниже обмениваемости соответствующих белковых фракций белого и, тем более, серого вещества головного мозга; при этом в нерве, как и в головном мозгу, наибольшей активностью обмена обладают растворимые белки (извлекаемые хлористым натром).

С помощью радиоизотопов, а именно меченых аминокислот — радиометионина и радиоглицина, было изучено влияние серотонина на обмен белков в различных отделах головного мозга [11]. Исследования показали, что под влиянием серотонина обновление белков снижается в первую очередь в сером и белом веществе больших полушарий, затем в продолговатом мозге и, наконец, в мозжечке. Таким образом, серотонин наибо-

лее активно действует на обмен белков в филогенетически наиболее молодых отделах центральной нервной системы.

Внедрение радиоглицина в белки тормозится ионами калия, как показали исследования со срезами коры мозга белых крыс [56].

Важную роль в нервной ткани играют углеводы, являющиеся основным источником энергии. Однако в головном мозгу нет больших запасов углеводов, в том числе гликогена; раньше исследователям вообще не удавалось обнаружить присутствия гликогена в коре больших полушарий и в мозжечке животных, и до недавнего времени господствовало мнение об инертности гликогена в нервной ткани.

Однако в настоящее время рядом исследований было доказано как присутствие гликогена в различных отделах мозга, так и быстро протекающий его обмен в мозгу. Окончательно мнение об инертности гликогена в головном мозгу было опровергнуто путем применения для изучения его обмена радиоактивных изотопов: использование Прохоровой [32] меченной радиоактивным углеродом глюкозы позволило выявить высокую скорость обновления гликогена в головном мозгу, равную или даже превышающую скорость его обновления в печени.

Дальше было обнаружено, что различные фракции гликогена (свободный, связанный с белками, связанный с липоидами) обмениваются в головном мозгу с неодинаковой скоростью.

Применение радиоизотопа фосфора дало возможность установить, что функционально различные отделы нервной системы отличаются также и интенсивностью обмена в них нуклеиновых кислот и фосфолипидов. Сквирская и Силич изучали [40] включение радиофосфора в РНК и фосфолипиды серого и белого вещества больших полушарий и мозжечка кроликов. Они [42, 43] изучили также обмениваемость РНК и фосфолипидов в сером и белом веществе больших полушарий, в мозжечке и нерве кошек, а также в отдельных фракциях серого вещества больших полушарий, полученных по методу Мирского и Поллистера.

Обмен РНК, как и обмен фосфолипидов, в сером веществе головного мозга выше, чем в белом веществе. Наиболее низкую обмениваемость обнаружили фосфолипиды периферического нерва, что, очевидно, связано с наличием в нерве таких инертных фосфолипидов, как сфингомиелин.

Крепс также нашел, что у собак скорость обновления рибонуклеиновой кислоты, а также фосфопротеинов наиболее высока в больших полушариях головного мозга. Он нашел также, что кора больших полушарий стоит на первом месте и в отношении скорости обновления фосфолипидов.

Функционально различные участки коры больших полушарий также отличны друг от друга по интенсивности обмена фос-

форных соединений: двигательная зона коры характеризуется более высокой скоростью включения радиофосфора в рибонуклеиновую кислоту и в фосфолипиды по сравнению со зрительной зоной и, особенно, слуховой [14].

Сравнительные исследования интенсивности включения радиофосфора в рибонуклеиновую кислоту и фосфолипиды целой ткани больших полушарий и выделенных из нее ядер [42, 43] показали, что включение радиофосфора в рибонуклеиновую кислоту и фосфолипиды ядер происходит более интенсивно.

Далее была изучена скорость включения радиоактивного фосфора в отдельные нуклеотиды, входящие в состав рибонуклеиновой кислоты полушарий головного мозга и мозжечка кошек (Сквирская и Бабий). Оказалось, что обмениваемость отдельных нуклеотидов неодинакова и что наиболее интенсивной обновляемостью характеризуется адениновый нуклеотид, а наиболее низкой — гуаниновый нуклеотид.

С помощью радиоизотопов удалось изучить интенсивность обмена высокомолекулярных фосфорных соединений (нуклеиновых кислот, фосфолипидов и фосфопротеинов) в мозгу позвоночных животных разных классов и установить более низкую интенсивность обмена этих соединений, особенно фосфолипидов, в мозгу холоднокровных животных по сравнению с теплокровными [7]. В то же время в содержании нуклеиновых кислот, фосфопротеинов и фосфолипидов в головном мозгу животных, принадлежащих к разным классам, каких-либо существенных различий установить не удалось; только применение радиоактивных изотопов позволило выявить действительное положение дела.

Обмену различных липидов в нервной системе посвящен ряд работ Девисон и сотрудников. Они изучали обмен холестерина в нервной системе путем впрыскивания в желточный мешок цыплят холестерина, меченного радиоактивным углеродом; изучали обмениваемость холестерина, сфингомиелина, лецитина, цереброзидов и кефалина после введения кроликам меченного радиоактивным углеродом серина; исследовали судьбу миелиновых липидов в головном мозгу и в нерве. На основании своих исследований с радиоизотопами Девисон высказал предположение, что в нервной системе имеются две группы фосфолипидов: метаболически активные и метаболически инертные. Первые быстро обмениваются в головном мозгу со скоростью, сравнимой со скоростью их обмена в других тканях; метаболически неактивные, структурные фосфолипиды, содержащиеся в определенных анатомических структурах, например в миелиновых оболочках, могут быть обнаружены в длительных опытах.

Радиоизотопы в виде меченных радиоактивным углеродом глюкозы и галактозы применили для изучения биосинтеза гли-

колипидов и других липидов в головном мозгу (мышей) Мозер и Карновский.

Интенсивность обмена углеводсодержащих липидов головного мозга изучали, используя в опытах радиоактивные ацетат и глюкозу, Прохорова и Таранова и нашли, что цереброзиды и ганглиозиды обновляются в мозгу медленно, например, в 60—100 раз медленее, чем гликоген.

Робертсон применил радиоактивный фосфор для изучения обмениваемости липопротеинов в различных клеточных структурах мозга крыс (ядрах, митохондриях, микросомах и растворимой фракции) путем определения удельной радиоактивности через разные промежутки времени после введения радиофосфора в организм крыс.

Обмен веществ в животном организме, в отдельных его органах, в том числе и в головном мозгу, не остается неизменным на протяжении всего существования животного организма (его внутриутробного развития, роста и старения).

Особый интерес представляют возрастные изменения белкового обмена в центральной нервной системе в связи с ее ролью в организме и с той специфической ролью, которую белки играют в ее деятельности. До недавнего времени о возрастных изменениях в процессах обмена веществ судили в основном по косвенным данным: по ассимиляторно-диссимиляторному коэффициенту, количественному содержанию отдельных азотистых фракций, общему приросту или убыли белков и т. д. Прямые экспериментальные данные о протекании биохимических процессов в животном организме в разные периоды его жизни позволил получить метод меченых атомов.

Применение этого метода для выяснения изменений в обмене белков в тканях животных разного возраста давало сперва противоречивые результаты, объясняемые тем, что при постановке исследований не учитывались все особенности метода меченых атомов, без учета которых можно прийти к неверным выводам; метод меченых атомов, как и всякий другой, имеет свои пределы. Нужно иметь в виду, что при определении скорости включения меченой аминокислоты или другого меченого соединения большое значение имеют сроки определения радиоактивности белка после введения метки: иногда более низкое содержание изотопа через какой-то промежуток времени может быть следствием быстрого выведения его из белка, и, следовательно, более интенсивного самообновления белка, в то время как более высокая концентрация может быть результатом медленного выведения изотопа из белка и, стало быть, пониженной скорости обмена. Учитывать и анализировать все факторы, определяющие уровень радиоактивности тканевого белка при изучении с помощью метода меченых атомов обмена белков, их обновления и синтеза, особенно важно в опытах на целом животном.

Орехович, использовав в своих исследованиях тяжелую воду, нашел, что скорость включения дейтерия в белки различных органов, в том числе и в белки головного мозга (а следовательно, и их синтез), у новорожденных крыс выше, чем у материнского и взрослого организмов.

Салганик, используя радиометионин, пришел к заключению, что белки исследованных им органов, за исключением селезенки, обмениваются интенсивнее у взрослых животных; белки мозга в этой работе не изучались. Салганик исследовал радиоактивность белков органов только через 18 *час* после введения радиометионина.

Торопова, определяя скорость внедрения радиометионина в белки ряда органов, нашла, что обновление белков оказывается более интенсивным у молодых крыс. Такую же закономерность наблюдал Гринберг в опытах in vitro с гомогенатами мозга эмбрионов молодых и взрослых крыс.

Внедрение меченного радиосерой метионина в белки мозга крыс разного возраста изучал Рихтер и нашел у молодых крыс более высокую скорость обновления белков мозга по сравнению со взрослыми. Возрастные изменения белкового обмена в мозгу изучал также Панченко.

Палладин, Белик и Крачко [21] изучили обмен белков мозга у кроликов четырех возрастных групп: новорожденных, прозревающих (т. е. в возрасте 11—12 дней), месячного возраста и взрослых (а не только двух возрастных групп — молодых и старых, как Гейтонде, Рихтер и др.). В этих исследованиях, кроме того, радиоактивность белков мозга определялась через разные сроки после введения радиометионина (через 2, 5, 14 и 24 *час*), то есть учитывалось возможное влияние времени определения радиоактивности белка после введения радиоизотопа.

Исследования показали, что с возрастом обмен белков в головном мозгу, судя по скорости внедрения радиометионина в белки мозга кроликов четырех возрастных групп, меняется: он является наиболее интенсивным у новорожденных и уменьшается с возрастом животных; у взрослых животных обновление белков мозга происходит наиболее медленно.

Таким образом, с помощью радиоизотопов было показано, что обновляемость общих белков головного мозга меняется с возрастом. Возникает вопрос, будут ли наблюдаться возрастные изменения в обмене белков также в отдельных внутриклеточных компонентах ткани головного мозга. Изучение этого вопроса необходимо для выяснения биохимической функции клеточных структур в процессах обновления и синтеза белка и характера изменений этой функции в зависимости от возраста.

Чтобы выяснить этот вопрос, Палладин и Белик изучили интенсивность обновления белков ядер, митохондрий, микросом и цитоплазмы головного мозга кроликов разного возраста (но-

ворожденных 11—12-дневных, одномесячных и взрослых) путем определения скорости внедрения радиометионина в них.

Внутриклеточные структуры они получали путем дифференциального центрифугирования гомогенатов головного мозга.

Исследования показали, что обновляемость белков большинства клеточных фракций мозга (ядерной, митохондриальной и растворимой цитоплазматической) различна у кроликов разного возраста: самая высокая интенсивность обмена была выявлена у новорожденных крольчат, самая низкая — у взрослых кроликов; прозревающие и одномесячные кролики занимали промежуточное положение. В белках микросом возрастных изменений в скорости обновления белков опыты не выявили.

У взрослых кроликов были выявлены такие же отчетливые различия в обновляемости белков отдельных структурных элементов клеток, как и у взрослых кошек (см. выше): самая высокая обновляемость присуща белкам микросом, самая низкая — белкам митохондрий. У одномесячных кроликов такие различия выражены в незначительной степени; у новорожденных и 11-дневных кроликов можно говорить только о более низкой обновляемости белков митохондрий.

Применение меченых атомов позволило выявить наличие возрастных изменений и в обмене фосфорных соединений мозга. Так, например, обмен нуклеиновых кислот в мозгу во время эмбрионального и постэмбрионального развития животных изучали Сквирская и Чепинога. Они исследовали внедрение радиоактивного фосфора в нуклеиновые кислоты головного мозга эмбрионов кроликов в период усиленной дифференцировки тканей (16—20 дней) и в последние дни эмбриональной жизни (26—29 дней), новорожденных, 9—10-дневных и месячных кроликов и нашли, что обмениваемость рибонуклеиновой кислоты наиболее высока на ранних стадиях эмбрионального развития, затем снижается и остается низкой в первые дни после рождения, а затем повышается.

Такие же данные получили Сквирская и Силич [40]. Интенсивность включения радиофосфора в РНК меняется до 9-дневного возраста параллельно с изменением ее содержания.

По данным Смирнова и Четверикова, включение меченого фосфора в различные фосфорные соединения коры головного мозга кроликов резко уменьшается в течение первых недель постэмбрионального развития, а затем темп этого снижения падает. Обновление фосфолипидов в мозгу (крысы) точно также наиболее высоко на ранних стадиях постэмбрионального развития, а затем с возрастом уменьшается [57].

Интенсивность обмена углеводсодержащих липидов в головном мозгу животных разного возраста (белые крысы) изучали, применив радиоактивные ацетат и глюкозу, Прохорова и Тараннова и нашли, что у растущих крыс обмен цереброзидов, осо-

бенно в период миелинизации, в головном мозгу значительно выше, чем у взрослых; обмен ганглиозидов начинает снижаться с шестимесячного возраста.

С помощью радиоактивного фосфора Кометиани и Ткехелашвили изучали скорость обновления в головном мозгу фосфорных эфиров холина и этаноламина и нашли, что по скорости обновления в головном мозгу фосфорилхолин и фосфорилэтаноламин находятся впереди фосфолипидов и рибонуклеиновой кислоты, но уступают фосфопротеинам.

Если исходить из того, что скорость обновления фосфорных эфиров холина и этаноламина больше скорости обновления фосфолипидов, то нужно считать, что эти соединения образуются не в результате распада фосфолипидов, а путем непосредственного фосфорилирования холина и этаноламина.

Плодотворным оказалось использование радиоактивных изотопов для выяснения особенностей в обмене веществ головного мозга, связанных с его различным функциональным состоянием, в частности характерных для состояний возбуждения и торможения нервной деятельности — этих основных физиологических состояний центральной нервной системы.

Изучение обмена веществ при возбуждении показало, что в ряде случаев определение содержания разных веществ в мозгу и активности ферментов, участвующих в превращениях этих веществ, не обнаруживает заметных изменений, и только применение радиоизотопов дает возможность выявить особенности в обмене, характерные для состояния возбуждения. Именно так обстоит дело с белками, относительно которых можно было ожидать, что поскольку они играют важную роль в функции нервной системы, их обмен должен меняться при различном функциональном состоянии, в частности при возбуждении.

Действительно, исследования Нечаевой показали, что при возбуждении центральной нервной системы крыс, наступающем при раздражении кожных рецепторов электрическим током, скорость внедрения меченного радиосерой метионина в белки мозга повышается; при этом повышение скорости внедрения наблюдается только в тех случаях, когда состояние возбуждения ясно выражено. При появлении признаков торможения, обусловленных перевозбуждением животных, интенсивность обновления белков была приблизительно такой же, как у животных, находившихся в состоянии относительного покоя.

Иные результаты получили Гейтонде и Рихтер: в их опытах при электрическом раздражении, вызывающем судороги, наблюдались лишь незначительные изменения в скорости внедрения меченого метионина в белки мозга, притом в направлении незначительного уменьшения этой скорости. Возможно, что в этих опытах имело место перевозбуждение, вызывавшее явление торможения. Кроме того, как указывалось выше, результа-

ты опытов с определением скорости включения меченого вещества могут зависеть от того, через какой промежуток времени после введения метки животное подвергают исследованию. Это делает необходимым в подобных исследованиях учитывать фактор времени и изучать ход включения меченого вещества через различные промежутки времени после его введения.

В соответствии с этим, изучая включение радиометионина в белки мозга при возбуждении, вызванном введением фенамина, Палладин, Белик и Крачко [21] исследовали мозг через различные сроки после введения метионина и могли обнаружить повышение скорости включения метионина в белки мозга только в том случае, если мозг исследовался через 2,5 *час* после введения меченого метионина в организм животного. При исследовании мозга через 12 *час* после введения метионина определенных изменений в скорости его включения в белки мозга обнаружить не удается, так как в связи с повышенным под влиянием возбуждения обменом белков метка быстро выводится из белков мозга.

Влияние возбуждения, вызываемого кардиамином, на скорость включения радиометионина в белки мозга изучали Захаров и Орлянская и нашли, что при возбуждении обмен белков повышается.

Таким образом, эти исследования показали, что интенсивность обмена белков при возбуждении повышается.

О том, что обновляемость белков головного мозга повышается при возбуждении, говорят также исследования Гейгер и сотр., нашедших, что во время конвульсий скорость включения радиоактивного углерода в белки мозга повышалась. Это повышение можно было видеть не только при определении радиоактивности общего белка головного мозга, но и при исследовании радиоактивности отдельных клеточных фракций.

Шапот нашел, что у крыс при возбуждении, вызванном введением фенамина, если они доведены в результате возбуждения до изнеможения, скорость включения радиометионина в белки мозга значительно понижена; если же крысы после возбуждения впадают в сон, то у них скорость включения радиометионина в белки мозга сильно повышена. Интенсивность обмена белков мозга крыс при повторных эпилептических приступах изучали путем определения скорости внедрения в белки мозга радиометионина и радиотирозина Погодаев и сотр.; они нашли, что белковый обмен изменяется неодинаково в зависимости от частоты повторяющихся судорожных приступов: при однократных и повторяющихся приступах судорог, еще не вызывающих утомления, обмен белков в коре, подкорке и мозжечке протекает более интенсивно, чем в норме.

По данным Прохоровой и Тупиковой [35], при возбуждении, вызванном кофеином, удельная активность гликогена мозга

снижается, а относительная удельная активность в одних опытах остается без изменения, в других снижается. При этом в исследованиях Прохоровой содержание гликогена в мозгу при возбуждении уменьшалось.

Использование радиоактивного фосфора дало возможность установить [3, 4], что при возбуждении повышается интенсивность обновления рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов.

Влияние возбуждения, вызванного введением первитина, на обмениваемость РНК изучали Сквирская и Силич [39] и не могли обнаружить изменений в обмене РНК.

Опыты на собаках [46, 47] показали, что при действии звуковых раздражителей повышение скорости обновления рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов выявляется в той зоне коры больших полушарий, в которой прежде всего локализуется состояние возбуждения, а именно в слуховой зоне; в это время изменений в обмене рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов в двигательной и зрительной зонах коры больших полушарий не обнаруживается.

На обмен фосфопротеинов и фосфолипидов в головном мозгу влияет и возбуждение, вызываемое кардиамином [9]; и в этом случае при возбуждении обмен фосфопротеинов и фосфолипидов повышается. Такие же данные были получены Торда.

При длительном возбуждении (хроническом перевозбуждении) включение P^{32} РНК мозга идет на более низком уровне, чем в норме [40]; такое же снижение обмениваемости наблюдается и при вынужденной бессоннице (крыс); можно думать, что это связано с ослаблением функциональной деятельности нервной системы в связи с ее перенапряжением.

Таким образом, с помощью метода радиоактивных изотопов удалось установить, что при состоянии возбуждения повышенная деятельность головного мозга связана с повышением обмена белков, фосфопротеинов, нуклеиновых кислот и фосфолипидов. В зависимости от силы и характера раздражающих воздействий картина обмена веществ может меняться, так как состояние возбуждения может перейти в состояние перевозбуждения, связанного с истощением, и в состояние торможения.

Состояние торможения нервной деятельности можно вызывать с помощью различных фармакологических воздействий. Одни из них вызывают состояние, близкое к естественному, физиологическому состоянию торможения, какое имеет место при естественном сне; таково действие некоторых наркотиков в малых количествах. Другие вызывают состояние более глубокого торможения, как при глубоком наркозе или анестезии.

При изучении изменений в обмене веществ головного мозга, характерных для состояния торможения, снова оказалось плодотворным применение радиоактивных изотопов.

Имеется ряд работ, в которых изучался обмен белков мозга при торможении нервной деятельности. Фридман и Погосова, изучая на кроликах влияние наркотического сна, вызванного смесью уретана и веронала, не обнаружили изменений в интенсивности включения метионина в белки головного мозга. Нечаева, наоборот, нашла, что при наркотическом сне, вызванном введением амитала, скорость внедрения в белки мозга радиометионина уменьшается.

Подобные же результаты были получены при изучении влияния торможения на скорость внедрения в белки мозга аминокислоты глицина, меченного радиоактивным углеродом [5]: внедрение глицина в белки мозга крыс при наркозе понижается.

Гейтонде и Рихтер при эфирном наркозе (трехчасовом) и при наркозе путем инъекции нембутала также наблюдали снижение интенсивности внедрения метионина в белки мозга крыс; комбинирование действия анестезии и снижения температуры тела приводило к значительно большему снижению скорости внедрения радиометионина в белки мозга. Снижение обмена белков при наркозе вместе с охлаждением наблюдал также Митев.

Так как результаты исследований могли зависеть не только от характера и силы тормозящих воздействий, но также и от того, через какой промежуток времени после введения меченого вещества животное подвергали исследованию, то Палладин, Белик и Крачко [21] предприняли исследования обновления белков головного мозга при состоянии торможения путем определения их радиоактивности через различные промежутки времени после введения метионина.

Эти исследования, в которых наркотический сон белых крыс вызывался подкожным введением мединал-уретановой смеси, показали, что при 20-часовом наркотическом сне скорость обновления белков мозга крыс оставалась такой же, как у контрольных бодрствующих животных. Причины расхождения этих результатов с результатами исследований Гейтонде и Рихтера, а также Нечаевой, по-видимому, заключаются в том, что в них, как и в опытах Фридман и Погосовой, изучалось действие наркотического сна, а Гейтонде и Рихтер, а также Нечаева имели дело с наркозом.

При наркотическом сне (хлоралгидрат, морфий — эфир) Прохорова и Тупикова, использовав меченную радиоактивным углеродом глюкозу, нашли значительное снижение как удельной активности, так и относительной удельной активности гликогена, иначе говоря, нашли снижение скорости обновления гликогена. Так как при этом содержание гликогена увеличивается, то Прохорова и Тупикова сделали вывод, что при наркотическом сне снижаются процессы синтеза гликогена и тормозятся процессы его распада.

Даусон и Рихтер нашли, что при нембуталовом наркозе снижается включение радиофосфора в нуклеопротеиды и фосфолипиды мозга мышей, что, по их мнению, говорит о тормозящем влиянии наркотического сна на синтез нуклеопротеидов и фосфолипидов.

При 24-часовом и девятидневном наркотическом сне, вызванном введением смеси уретана и мединала, скорость обновления рибонуклеиновой кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов в мозгу крыс снижается [42, 43].

Такие же результаты в отношении влияния торможения на обмен рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов были получены при наркотическом сне, вызываемом введением крысам гексанастаба и амитала [3]. При этом при введении амитала наркотический сон в большинстве случаев был более глубоким и уменьшение скорости обновления рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов было более ярко выражено. Выявить действительное влияние торможения нервной деятельности при наркотическом сне на обмен фосфолипидов оказалось возможным только с помощью метода меченых атомов, так как определение содержания фосфолипидов в мозге при наркотическом сне заметных изменений не обнаружило.

При наркотическом сне (хлоралгидрат), по данным исследований Прохоровой и Тарановой, снижается обновление цереброзидов.

Скорость обновления рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов снижается также при естественном сне. Изучение обмена РНК и фосфолипидов в разных зонах коры больших полушарий мозга собак во время естественного и наркотического сна показало [48], что в состоянии естественного сна скорость обновления фосфолипидов и РНК в двигательной и зрительной зонах значительно снижена, а в слуховой зоне почти не снижается; это позволяет предположить, что у собаки слуховая зона коры во время естественного сна менее заторможена, чем двигательная и зрительная зоны, и что в ней как бы остаются менее заторможенные, сторожевые «дежурные» пункты. Нельзя не вспомнить в связи с этим, как чутко спит собака и как легко она реагирует во время сна даже на малейшие звуковые раздражения.

Сравнение изменений в обмене веществ при естественном сне и при наркотическом (амиталовом сне), при котором сохраняются многие рефлексы и собаку можно разбудить внешним раздражением, показало, что нормальный (физиологический) и искусственный (наркотический) сон оказывают сходное влияние на обмен фосфолипидов и РНК в двигательной и зрительной зонах; что же касается слуховой зоны, то в ней при наркозе обмен вышеуказанных соединений оказывается более сниженным, чем при естественном сне; по-видимому, при нарко-

тическом сне состояние торможения в этой зоне глубже, чем при нормальном сне. Действительно, при наркотическом сне собака не реагирует на слабые звуковые раздражения. В состоянии глубокого наркоза, наступающего в результате введения больших доз наркотика, скорость обновления фосфолипидов и РНК снижается еще больше, что говорит о более глубоком состоянии торможения при глубоком наркозе.

Изменения функционального состояния головного мозга наступают также при авитаминозах, причем различные авитаминозы не в одинаковой степени влияют на обмен веществ в головном мозгу. Об этом говорят результаты изучения скорости обновления белков головного мозга при С-авитаминозе и Е-авитаминозе [23].

Эти исследования показали, что при С-авитаминозе наблюдается небольшое снижение интенсивности обновления белков головного мозга морских свинок и Е-авитаминоз значительно сильнее влияет на обмен белков в головном мозгу кроликов, причем скорость обновления белков больших полушарий головного мозга, мозжечка и спинного мозга значительно снижается — в среднем на 50% (рис. 8).

При А-гиповитаминозе внедрение радиометионина в белки мозга снижается; при А-авитаминозе снижение является еще более сильным. При нагрузке авитаминозных животных витамином А за 8 *час* до введения радиометионина скорость его внедрения в белки мозга возрастает [8].

Палладин, Полякова и Готовцева изучали влияние голодания на скорость включения радиометионина в белки головного мозга кроликов и нашли, что при голодании молодых кроликов скорость включения радиометионина как в растворимые белки головного мозга, так и в нерастворимый белковый осадок снижается. В опытах со взрослыми кроликами изменений в скорости обмениваемости белков мозга обнаружить не удается.

Радиоактивные изотопы использовали также для изучения обмена веществ в головном мозгу при гипотермии. Так, Владимиров [4] изучал влияние гипотермии на обмен белков мозга, определяя скорость внедрения в белки мозга аминокислот — глицина, метионина и тирозина, меченных радиоактивными изотопами углерода или серы, и нашел, что гипотермия резко снижает скорость включения этих аминокислот в белки головного мозга.

Никулин наблюдал при гипотермии снижение синтеза белка в мозжечке.

Владимиров исследовал влияние гипотермии на обмен липоидов, использовав для изучения их обновления радиоактивный изотоп фосфора, и нашел, что гипотермия подавляет обмен фосфолипидов, липопротеинов и фосфопротеинов, причем осо-

бенно резко снижается обмен фосфолипидов; значительно меньше снижается внедрение фосфора в гексозофосфаты.

При гипотермии, вызванной введением аминазина, Чаговец, Лахно и сотрудники обнаружили снижение внедрения радиоактивного фосфора в креатинфосфат мозга, а также снижение внедрения тиамина. При комбинированном действии аминазина и охлаждении Штутман наблюдала снижение обмена аденозинтрифосфата и креатинфосфата в мозгу кроликов.

Волкова наблюдала снижение скорости обновления аденозинтрифосфата и креатинфосфата в мозгу черепах при понижении температуры их тела.

Радиоактивные изотопы применялись также при изучении обмена веществ в головном мозгу при кислородной недостаточности. Так, например, Прохорова, Бродская и Соколова, использовав меченную радиоактивным углеродом глюкозу, нашли, что при кислородной недостаточности, вызванной введением нитрита натрия, обмен гликогена, судя по уменьшению величины его удельной активности, снижается.

Крепс, Смирнов и Четвериков изучали фосфорный обмен в разных отделах мозга при кислородном голодании.

Опытами in vitro на срезах и суспензиях мозга было показано [13], что при гипоксии прекращается синтез фосфолипидов, нуклеиновых кислот и фосфопротеинов. Что касается влияния гипоксии на обмен этих соединений в целостном организме, то при помощи метода ультрафиолетовой микроскопии [15] удалось обнаружить четкие сдвиги в содержании и распределении этих соединений в тонких клеточных структурах мозга.

Четвериков [54], использовав меченый неорганический фосфат, нашел, что тяжелая степень гипоксии мозга (опыты на крысах) в условиях, когда воздействие гипоксического фактора не может быть компенсировано включением защитных механизмов, вызывает отчетливое подавление интенсивности обмена фосфорсодержащих белков и липидов в мозговой ткани; при этом наибольшей чувствительностью к гипоксии обладают фосфолипиды, подавление обмена которых можно обнаружить раньше, чем нарушение обмена нуклеиновых кислот и фосфопротеинов.

Интенсивность обмена растворимой и нерастворимой фракции гликогена в головном мозгу при γ-облучении изучали Бродская и Прохорова и нашли, что при облучении удельная активность гликогена заметно снижается, особенно фракции десмогликогена.

Из всего вышеизложенного видно, насколько большую роль уже сыграл метод радиоактивных изотопов в изучении процессов обмена веществ в нервной системе, в особенности в головном мозгу животных.

С помощью радиоактивных изотопов удалось выявить ряд основных закономерностей в обмене веществ в головном мозгу, и особенно обмена белковых веществ, играющих особо важную роль в функции центральной нервной системы, выявить изменения в обмене при различных функциональных состояниях головного мозга.

Нет сомнения, что дальнейшее использование радиоактивных изотопов позволит еще дальше проникнуть в биохимические процессы, происходящие в нервной системе, познать их настолько, чтобы научиться управлять ими. А в этом — конечная цель изучения биохимии головного мозга.

Литература

1. Белик Я. В., Крачко Л. С.— Укр. біохім. журн., **31**, 322, 1959.
2. Бродская Н. И., Прохорова М. И., Тупикова З. Н.— Тезисы второй конференции по проблеме «Химия и обмен углеводов», М., 17, 1961.
3. Владимиров Г. Е.— Биохимия, **19**, 577, 1954.
4. Владимиров Г. Е.— В кн.: «Вопросы биохимии нервной системы», К., 247, 1957.
5. Владимиров Г. Е., Уринсон А. П.— Биохимия, **22**, 709, 1957.
6. Волкова Р. И.— Биохимия, **22**, вып. 4, 644, 1957.
7. Гастева С. В. Дисс., Л., 1955.
8. Душейко А. А.— Укр. біохім. журн., **32**, 823, 1960.
9. Захаров Н. В., Орлянская Р. Л.— Вопр. мед. хим., **6**, 249, 1960.
10. Кометиани П. А. и Ткешелашвили Л. К.— Укр. біохім. журн., **31**, 913, 1959.
11. Кравчинський Є. М.— Укр. біохім. журн., **31**, 665, 1959.
12. Кравчинський Є. М., Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **29**, 25, 1957.
13. Крепс Е. М.— В кн.: Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, К., 40, 1958.
14. Крепс Е. М., Смирнов А. А., Четвериков Д. А.— В кн.: Биохимия нервной системы, К., 125, 1954.
15. Крепс Е. М. и Ченыкаева Е. Ю.— См. 13.
16. Митев И. П.— Укр. біохім. журн., **30**, 643, 1958.
17. Нечаева Г. А.— Биохимия, **22**, 546, 1956.
18. Никулин В. И.— Эксперим. хирургия, 1, 55—60, 1957.
19. Орехович В. Н., Конникова А. и Добберт Н.— ДАН СССР, **71**, 105, 1950.
20. Палладин А. В.— Физиол. журн. СССР, **33**, 727, 1947.
21. Палладин А. В., Белик Я. В., Крачко Л. С.— Биохимия, **22**, 359, 1957.
22. Палладин А. В., Белик Я. В., Крачко Л. С.— ДАН СССР, **127**, 702, 1959.
23. Палладин А. В., Вертаймер Н.— ДАН СССР, **102**, 319, 1955.
24. Палладин А. В., Полякова Н. М. и Готовцева Е. П.— Укр. біохім. журн., **33**, 323, 1958.
25. Палладин А. В., Полякова Н. М. и Силич Т. П.— Физиол. журн., **43**, 611, 1957.
26. Палладин А. В., Рашба Е. Я., Штутман Ц. М.— Укр. біохім. журн., **23**, 265, 1951.
27. Панченко Л. Ф.— Физиол. журн., **44**, 243, 1958.

28. Погодаев К. И., Савченко З. И., Осипова М. С., Турова Н. Ф.— Укр. біохім. журн., **32**, 808, 1960.
29. Погодаев К. И., Турова Н. Ф.— Укр. біохім. журн., **31**, 849, 1959.
30. Полякова Н. М., Белик Я. В. и Царюк Л. А.— Укр. біохім. журн., **32**, 623, 1960.
31. Португалов В. В., Цветкова И. В., Яковлев В. А.— Цитология, **1**, 422, 1959.
32. Прохорова М. И.— В кн.: Биохимия нервной системы, К., 87, 1954.
33. Прохорова М. И., Бродская Н. И., Соколова Г. П.— Вопр. мед. хим., **3**, 279, 1957.
34. Прохорова М. И., Таранова Н. П.— Тезисы второй конференции по проблеме «Химия и обмен углеводов», М., 19, 1961.
35. Прохорова М. И., Тупикова З. Н.— В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах, М., 120, 1959.
36. Розенгардт В. и Маслова М.— ДАН СССР, **109**, 1176, 1956.
37. Салганик Р.— Биохимия, **19**, 641, 1954.
38. Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **29**, 166, 1957.
39. Сквирська Е. Б., Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **25**, 3, 1953.
40. Сквирская Э. Б., Силич Т. П.— В кн.: Биохимия нервной системы, К., 36, 1954.
41. Сквирська Е. Б., Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **27**, 385, 1955.
42. Сквирська Е. Б., Сіліч Т. П.— Укр. біохім. журн., **29**, 33, 1957.
43. Сквирская Э. Б., Силич Т. П.— В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, К., 51, 1957.
44. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— В кн.: Тр. Всесоюзной конференции по применению изотопов в науке, М., 10, 1958.
45. Сквирская Э. Б., Чепинога О. П.— ДАН СССР, **92**, 1007, 1953.
46. Смирнов А. А.— ДАН СССР, **101**, 913, 1955.
47. Смирнов А. А.— ДАН СССР, **105**, 185, 1955.
48. Смирнов А. А., Четвериков Д. А.— ДАН СССР, **90**, 631, 1953.
49. Торопова Г. П.— Вопросы питания, **14**, 12, 1955.
50. Фридман-Погосова А.— ДАН СССР, **102**, 1227, 1955.
51. Хайкина Б. И.— В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах, М., 130, 1959.
52. Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е.— В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, К., 107, 1957.
53. Чаговец Р. В., Лахно Е. В., Рыбина А. А., Фридман Р. С., Штутман Ц. М.— В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, К., 258, 1957.
54. Четвериков Д. А.— В кн.: физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, К., 51, 1958.
55. Штутман Ц. М.— Укр. біохім. журн., **31**, 405, 1959.
56. Bassi M., Bernelly-Zazzera A.— Experientia, **16**, 430, 1960.
57. Changus G., Chaikoff J., Ruben S.— J. Biol. Chem., **126**, 493, 1938.
58. Glouet H., Richter D.— J. Neurochem., **3**, 219, 1959.
59. Cohn P., Gaitonde M., Richter D.— J. Physiol., **126**, 7, 1954.
60. Davison A. N., Dobbing J.— Biochem. J., **71**, 10P, 1959.
61. Davison A. N., Dobbing J.— Biochem. J., **75**, 155, 1960.
62. Davison A. N., Dobbing J., Morgan R. S., Wright G. P.— J. Neurochem., **3**, 89, 1958.
63. Davison A. N., Morgan R. S., Wajda M., Wright G. P.— J. Neurochem., **4**, 360, 1959.
64. Dawson R. M. C., Richter D.— Proc. Roy. Soc. B, **137**, 252, 1950.
65. Dawson R. M. C., Richter D.— Am. J. Physiol., **160**, 203, 1950.
66. Furst S., Lajtha A., Waelsch H.— J. Neurochem., **2**, 216, 1958.
67. Gaitonde M., Richter D.— Proc. Roy. Soc. B, **145**, 83, 1956.

68. Geiger A., Horvath N., Kawakita Y.— J. Neurochem., **5**, 311, 1960.
69. Greenberg D., Friedberg F., Schulman M., Winnick F.— Symp. quantitative Biol., 13, 113, 1948.
70. Mirsky A. E., Pollister A. W.— J. Gen. Physiol., **30**, 117, 1946.
71. Moser H. W., Karnovsky M. L.— J. Biol. Chem., **234**, 1990, 1959.
72. Penn N. W.— Biochem. et Biophys. Acta, **37**, 1, 55—63, 1960.
73. Richter D.— Proceedings of the Fourth International Congress of Biochemistry, **3**, Viene, 1958.
74. Robertson D. M.— J. Neurochem., **6**, 105, 1960.
75. Shapot V. S.— Metabolism of the Nervous System. (Ed. by D. Richter), 257, 1957.
76. Torda C.— Am. J. Physiol., **177**, 179, 1954.

Белки нервной системы, их обмен и роль в нервной деятельности[1]

На первых этапах изучения химического состава головного мозга основное внимание уделялось липоидам. Им приписывалась наиболее важная роль в деятельности нервной системы.

Тудихум, которого по праву можно считать отцом систематических исследований химического состава головного мозга, в своей монографии, вышедшей в 1884 г., также на первое место в мозгу ставит липоиды, за что его справедливо критиковал Александр Данилевский, впервые с исчерпывающей ясностью подчеркнувший исключительно важную роль белков в функции головного мозга.

В последние 15—20 лет стали уделять большое внимание изучению белков нервной системы и их обмену. Однако и до сих пор мы не имеем полного представления о белках мозга, хотя они и составляют около 40% его сухого веса.

Применяя различные пути извлечения белков из мозговой ткани, различные исследователи описали различные белковые

[1] Переработанный и дополненный доклад на III Всесоюзной конференции по биохимии нервной системы (Ереван, 1962 г.) и на I Всесоюзном биохимическом съезде (Ленинград, январь, 1964 г.) («Третья Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы», Ереван, 1963, стр. 9—22).

вещества, различные альбумины и глобулины, нейроглобулины, нейростромин, нейронин и другие, которые при дальнейшем изучении оказались не чистыми белками, а смесью различных белков.

В мозговой ткани содержатся нуклеопротеиды — как рибонуклеопротеиды, так и дезоксирибонуклеопротеиды. Исследования показали, что нейроглобулин Данилевского является дезоксирибонуклеопротеидом, а нейростромин — рибонуклеопротеидом. Нуклеопротеиды могут находиться в комплексе с липидами, примером чего может быть липонуклеопротеид, выделенный Фольч и Уцман.

Белки мозговой ткани, связанные с липидами, образуют две группы веществ: это липопротеиды, которые переходят в водные экстракты и расщепляются при денатурации, и описанные Фольч и Ли протеолипиды, которые растворяются в органических растворителях (хлороформе и метаноле). Фольч и Ли изолировали из белого вещества головного мозга три протеолипида, из которых один, содержащий 50% белка и 50% липида, был получен ими в кристаллическом виде. Считают, что в молекуле липопротеида липид окружен белком, а в молекуле протеолипида белок окружен липидом. Протеолипиды участвуют в образовании миелиновой оболочки и являются устойчивыми к протеолитическим ферментам.

К не растворимым в воде белковым веществам нервной ткани, не расщепляемым протеолитическими ферментами, принадлежит нейрокератин, входящий в состав оболочек нервных волокон. По аминокислотному составу он отличается от обычных кератинов.

В ткани мозга и периферических нервах содержатся также коллаген и эластин, сходные с коллагеном и эластином других органов. В мозгу они содержатся в стенках кровеносных сосудов, причем в сером веществе коллагена больше, чем в белом. В периферических нервах азот коллагена, по данным Логан, составляет 35% всего азота.

В небольших количествах в мозгу содержится белок, цереброкупреин, молекула которого содержит два атома меди.

Особую группу белков мозга составляют фосфопротеины, которые характеризуются наличием фосфора, содержащегося в их молекуле в составе фосфорилсерина. Фосфор фосфопротеинов легко отщепляется в форме неорганического фосфата в щелочной среде.

Фосфопротеины отличаются очень высокой скоростью обновления, значительно превышающей скорости обновления фосфолипидов и нуклеиновых кислот. Обмен фосфопротеинов тесно связан с дыханием, гликолизом, окислительным фосфорилированием.

Что касается белкового состава различных отделов нервной системы, то изучение содержания белков в белом и сером веществе больших полушарий головного мозга, в функционально различных отделах нервной системы, в функционально и филогенетически различных участках серого вещества, равно как в спинномозговых узлах, в проводящих путях периферической нервной системы и в некоторых отделах вегетативной нервной системы, показало, что всюду функционально наиболее сложные и филогенетически наиболее молодые образования оказываются более богатыми белковыми веществами.

С другой стороны, серое и белое вещество головного мозга отличаются друг от друга не только общим количеством содержащихся в них белков, но и тем, что в сером веществе больше водорастворимых белков и меньше не растворимого в воде и растворах KCl и NaOH белкового остатка, чем в белом веществе.

Подойти ближе к изучению различий в белковом составе разных отделов нервной системы мы смогли, применив для изучения растворимых белков нервной ткани метод зонального электрофореза, который с успехом применяется для разделения и изучения белков сыворотки крови.

Растворимые белки нервной ткани изучаются с помощью метода зонального электрофореза с 1954 г. В первых таких исследованиях Капс изучил методом зонального электрофореза, а именно электрофореза на бумаге, белки головного мозга с целью выяснения патогенеза его набухания. Демлинг с сотрудниками, исследуя белки разных тканей с целью выяснения вопроса о месте образования белков крови, привели в своей работе также электрофореграмму белков головного мозга.

При разделении белков сыворотки крови так же, как и других тканевых жидкостей, с помощью электрофореза на бумаге сыворотка (и другие тканевые жидкости) не нуждается в какой-либо предварительной обработке, и ее можно для электрофоретического исследования непосредственно наносить на бумажные полоски. Иное дело — белки тканей: при электрофорезе тканевых белков их нужно сперва извлечь из ткани, стало быть, нужна предварительная обработка тканей. При извлечении растворимых белков из той или иной ткани должны быть применены такие условия экстрагирования, которые, с одной стороны, обеспечили бы наиболее полное извлечение тканевых белков, а с другой — не вызвали бы их денатурации. Необходимо, кроме того, получить экстракты с довольно высокой концентрацией белков — около 2% и выше.

Поэтому вышеуказанные исследователи применяли различные способы извлечения белков из мозговой ткани, которую они предварительно или подвергали автолизу, или растирали с песком, или замораживали с сухим льдом.

Трудности при исследовании тканевых белков с помощью электрофореза на бумаге возрастают, если при экстрагировании белков из тканей в экстракт переходят другие вещества, которые неблагоприятно влияют на электрофоретическое разделение белков на бумаге, например, если в экстракте оказывается много липидов, которые адсорбируются на бумаге и тем самым мешают движению белков в электрическом поле.

С подобными условиями мы как раз и встречаемся при применении метода электрофореза на бумаге для разделения белков мозга, в котором содержатся большие количества липидов. Поэтому при получении экстрактов белков из ткани головного мозга или других отделов нервной системы для их последующего разделения с помощью электрофореза на бумаге приходится обращать внимание на подбор способов и условий извлечения белков из нервной ткани.

В связи с этим приступив к изучению растворимых белков разных отделов нервной системы кроликов, кошек и коров с помощью метода электрофореза на бумаге, мы (Полякова и Готовцева) предприняли сравнительные исследования извлечения белков из мозговой ткани с помощью разных растворителей (разных буферных растворов) с различной концентрацией водородных ионов и последующего электрофореза белковых экстрактов. Исследования показали, что наименьшее количество белков извлекается буферными растворами с низкими pH (3,6—5,0). Наибольшее количество белков извлекается щелочными буферными растворами (pH=8,6—9,2); однако такие растворы белков плохо делятся при электрофорезе на бумаге.

Из всех изученных нами путей экстрагирования белков из головного мозга с помощью растворителей с различными pH наилучшим оказалось извлечение белков физиологическим раствором хлористого натра с последующим замораживанием гомогената жидким воздухом; в этом случае извлекается достаточно большое количество белков (около 10% всех белков мозга) и получаются растворы белков, которые лучше всего делятся при электрофорезе на бумаге.

Наши результаты были подтверждены Ли, Барон и Фольч, которые изучали влияние pH и ионной силы различных растворителей на количество белков, извлекаемых из ткани головного мозга.

Для исследования методом электрофореза на бумаге отдельные участки нервной системы, очищенные от оболочек и кровеносных сосудов, хорошо промытые, гомогенизировались с физиологическим раствором хлористого натрия и белки экстрагировались при температуре 2—4° С в течение двух часов. Затем гомогенаты замораживались жидким воздухом в течение 15 *мин* и оставлялись в холодильнике до следующего дня; после оттаивания экстракты центрифугировались 20 *мин* при 8000 *об/мин*.

Полученные таким образом экстракты растворимых белков подвергались электрофорезу на бумаге (бумага Ватман № 1 или соответствующая фильтровальная бумага других марок) в веронал-мединаловом буфере при pH 8,6 и напряжении 260 в течение 6—7 *час.* Окраска белков на бумажных полосках после их высушивания производилась при помощи краски «амидошварц 10В».

Для определения содержания белка экстракты сжигали с концентрированной серной кислотой и количество азота определяли при помощи реактива Винклера. Всегда одновременно с электрофорезом нервной ткани проводили электрофорез сыворотки крови того же животного. Для электрофореза каждый экстракт наносили на бумажные полоски с таким расчетом, чтобы количество белка на всех полосках было примерно одинаковым.

С помощью денситометра с электрофореграмм получали кривые, которые давали возможность вычислить процентное содержание отдельных белковых фракций.

Пользуясь вышеуказанным методом извлечения белков, мы [21] исследовали растворимые белки серого и белого вещества больших полушарий головного мозга, мозжечка и спинного мозга кошек и смогли разделить их путем электрофореза на бумаге на 6—7 белковых фракций. Эти фракции обладали электрофоретической подвижностью, свойственной глобулинам сыворотки крови; белков с электрофоретической подвижностью, свойственной альбуминам сыворотки, было очень мало.

Эти исследования показали, таким образом, что среди растворимых белков мозговой ткани преобладают «глобулины» и очень мало «альбуминов», что характерно, согласно данным Демлинга и Капса, для белков и других тканей и что отличает тканевые белки от белков сыворотки крови.

Исследуя методом электрофореза на бумаге растворимые белки серого и белого вещества больших полушарий головного мозга, серого и белого вещества мозжечка, продолговатого мозга, серого и белого вещества спинного мозга, корешков спинного мозга и седалищного нерва коров, мы (Полякова) смогли разделить их на 7—9 фракций, причем фракций белков с электрофоретической подвижностью, свойственной альбуминам сыворотки, в разных отделах мозга коровы было еще меньше, чем в мозгу кошки.

Аналогичные данные были получены в дальнейшем рядом других исследователей, которые пользовались электрофорезом на бумаге для разделения растворимых белков мозговой ткани.

Исследование методом электрофореза на бумаге белков периферического нерва (седалищный нерв кошки или коровы) показало [29, 30], что периферические нервы наряду с глобулинами содержат значительные количества альбуминов или, точнее

говоря, белков, движущихся при электрофорезе со скоростью, свойственной альбуминам сыворотки крови; в них, кроме того, содержатся белки, движущиеся при электрофорезе к катоду (рис. 23); этих последних головной и спинной мозг совсем не содержат.

Так как нерв при исследовании тщательно отделялся от большей части кровеносных сосудов и хорошо отмывался физиологическим раствором, то обнаруженный в составе белков нерва альбумин нельзя было отнести за счет альбумина сыворотки крови. Поскольку в нерве содержатся лимфатические сосуды, а лимфа содержит альбумин, то могло возникнуть предположение, не является ли обнаруживаемый на электрофореграммах белков нерва альбумин альбумином лимфы, а не ткани нерва. Чтобы выяснить этот вопрос, мы тщательно выдавливали из нерва лимфу и после замораживания соскабливали эпиневрий, удаляя вместе с ним значительное количество лимфатических сосудов. После этого на электрофореграммах мы находили прежнее количество альбуминов.

Поскольку литературные данные и наши соответствующие исследования говорили о наличии альбумина в соединительной ткани, могло возникнуть предположение, что альбумин нервного ствола принадлежит соединительнотканным оболочкам, а не нервным волокнам.

Ввиду этого мы предприняли (Полякова и Кабак) изоляцию пучков нервных волокон от окружающих их соединительных оболочек с целью электрофоретического изучения растворимых белков и самих нервных волокон и соединительной ткани нерва. С этой целью после извлечения из нервного ствола пучков нервных волокон их подвергали тщательной препаровке под бинокулярной лупой с целью удаления остатков соединительной ткани периневрия. Степень освобождения пучков нервных волокон от соединительной ткани проверялась путем микроскопического контроля с окрашиванием соответствующими красками.

Электрофорез белков целого седалищного нерва коровы и, раздельно, белков изолированных пучков нервных волокон и белков соединительной ткани эпиневрия и периневрия показал, что альбумин содержится и в изолированных нервных волокнах, и в соединительной ткани нерва.

Таким образом, альбумин, обнаруживаемый при электрофорезе белков нерва, не зависит от присутствия в нервном стволе соединительной ткани, а содержится в нервных волокнах.

Дейтике, разделив путем ультрацентрифугирования растворимые белки замыкательного нерва быка на белок, медленно осаждающийся (и быстро двигающийся при электрофорезе по Тизелиусу) и быстро осаждающийся (двигающийся медленно), также высказал предположение, что эти белки содержатся в самих нервных волокнах.

Как было сказано выше, в нерве содержится также белок, движущийся при электрофорезе к катоду; этот белок содержится в нервных волокнах, а соединительная ткань такого белка вовсе не содержит.

Аналогичную картину в смысле содержания альбумина дали корешки спинного мозга коровы, которые также содержат белки, движущиеся в электрическом поле со скоростью, свойственной альбумину сыворотки крови, но в несколько меньшем количестве, чем нервы; корешки спинного мозга занимают как бы среднее положение между нервом и белым веществом спинного мозга, в котором альбуминов совсем не удается обнаружить. В корешках спинного мозга, как и в нерве, содержатся белки, движущиеся при электрофорезе к катоду (рис. 23).

Рис. 23. Электрофореграммы растворимых белков белого вещества спинного мозга коровы (*1*), корешков спинного мозга коровы (*2*) седалищного нерва взрослой коровы (*3*), седалищного нерва эмбрионов коровы (*4*) и сыворотки крови коровы (*5*).

С целью изучения растворимых белков безмякотных нервов, электрофорезу на бумаге были подвергнуты также обонятельный (n. olfactorius) и селезеночный (n. lienalis) нервы коровы; оказалось, что они также содержат, наряду с глобулинами, значительное количество альбумина. Селезеночный нерв мы освобождали от соединительной ткани эпиневрия, что дало возможность подтвердить наличие альбумина в самих нервных волокнах. Электрофореграммы обоих нервов не обнаружили присутствия в них белков, движущихся к катоду.

Электрофореграмма белков спинномозгового узла (ganglion spinale) обнаруживает наличие среди них как глобулинов, так и альбумина, присутствие которого, по-видимому, обусловливается наличием в узлах небольшого количества нервных волокон и соединительной ткани.

Из отделов вегетативной нервной системы исследованию путем электрофореза на бумаге были подвергнуты пограничный симпатический ствол (truncus sympathicus), состоящий из пучков нервных волокон (в основном безмякотных) и нервных узлов, и звездчатый узел (ganglion stellatum), состоящий из нервных клеток и нервных волокон.

Электрофореграммы белков пограничного ствола обнаружили наличие как глобулинов, так и значительных количеств аль-

бумина. Такую же, в общем, картину дали электрофореграммы звездчатого узла. Ни в спинномозговых узлах, ни в пограничном стволе и звездчатом узле мы не обнаружили белков, движущихся при электрофорезе к катоду. Различия в белковом составе всех вышеуказанных нервных образований касались в основном глобулинов.

Выделив с помощью проточного электрофореза альбумин нерва, мы сравнили его с альбумином сыворотки крови; при электрофорезе на бумаге альбумин нерва и альбумин сыворотки двигались с одинаковой скоростью; если на бумажную полоску наносились смесь альбумина нерва и альбумина сыворотки, то при электрофорезе на электрофореграммах обнаруживался один пик (одна полоса) на том же месте, как при электрофорезе одного альбумина нерва или одного альбумина сыворотки крови.

Альбумин нерва не только по электрофоретической подвижности, но и по высаливанию сернокислым аммонием и своей растворимости подобен альбумину сыворотки крови. Таким образом, все эти данные говорят о том, что альбумин нерва подобен альбумину сыворотки.

Электрофоретическое изучение белков головного мозга и седалищного нерва эмбрионов коров разного возраста (2,4 и 7-месячные эмбрионы) показало, во-первых, что нервы эмбрионов отличаются от мозга эмбрионов наличием среди белков нерва значительного количества альбумина, а также белков, движущихся при электрофорезе к катоду, а во-вторых, что во время эмбриональной жизни, по мере развития, белковый состав и головного мозга, и нервов усложняется, обособляются отдельные белковые фракции. Таким образом, по мере функционального развития нервной ткани происходит усложнение, дифференцировка ее белкового состава.

Вышеописанные исследования с помощью электрофореза на бумаге растворимых белков различных отделов центральной и периферической нервной системы показали, таким образом, что: 1) растворимые белки центральной нервной системы представляют собой в основном глобулины, или, точнее говоря, белки, движущиеся при электрофорезе со скоростью, свойственной глобулинам сыворотки крови; 2) периферические нервы наряду с глобулинами содержат значительные количества альбумина, а также белки, движущиеся при электрофорезе к катоду; этим их растворимые белки отличаются от растворимых белков разных отделов центральной нервной системы; 3) корешки спинного мозга также содержат альбумин и белки, движущиеся к катоду; 4) безмякотные нервы, равно как и разные отделы вегетативной нервной системы, также содержат альбумин, но не содержат белков, движущихся к катоду; 5) обнаруживаемый при электрофорезе растворимых белков периферических нервов

альбумин содержится в самих нервных волокнах, а не обусловливается наличием в нервном стволе соединительной ткани; 6) во время эмбриональной жизни животных, по мере развития нервной системы, белковый состав как центральной нервной системы, так и периферических нервов дифференцируется (усложняется).

При всех преимуществах метода электрофореза на бумаге он имеет тот недостаток, что фильтровальная бумага в заметной степени адсорбирует белки, и особенно липопротеиды, что является препятствием для движения белков в электрическом поле и для хорошего их разделения на бумажных полосках.

В связи с этим начали употреблять в качестве поддерживающей среды для электрофореза вместо бумаги агар-агар — агаровый студень, который на 98,5% состоит из буферного раствора, не препятствует движению белков в электрическом поле и не адсорбирует их.

В связи с этим мы провели исследования по электрофорезу растворимых белков различных отделов нервной системы на агар-агаре. Эти исследования показали, что при электрофорезе на агар-агаре как белки разных отделов головного мозга, так и белки периферических нервов разделяются на значительно большее количество четко ограниченных фракций, чем при электрофорезе на бумаге.

Применив метод электрофореза на агар-агаре, нам удалось разделить растворимые белки головного мозга на 16 белковых фракций. Однако и эти электрофоретические белковые фракции не представляли собой индивидуальных белков; в состав растворимых белков нервной ткани входит еще большее количество индивидуальных белков. Об этом говорили хотя бы наши исследования [32], в которых электрофорезу на агар-агаре подвергались растворы осадков белков мозга, полученных путем высаливания растворами сернокислого аммония разной концентрации. Эти белки разделялись при электрофорезе на большое различное число фракций, причем фракции, присутствовавшие в составе нескольких высоленных сульфатом аммония белков, отличались по своему количеству.

С целью дальнейшего изучения этого вопроса у нас были проведены исследования [20] растворимых белков серого и белого вещества больших полушарий головного мозга путем сочетания метода фракционирования белков сульфатом аммония и электрофореза на агар-агаре.

Эти исследования показали, что белки серого и белого вещества больших полушарий качественно почти не отличаются друг от друга; только при электрофоретическом разделении белков, осаждаемых сульфатом аммония в зоне от 0,6 до 0,7 насыщения, седьмая электрофоретическая фракция не была обнаружена в белом веществе и присутствовала в сером. В целом

белки серого и белого вещества отличались друг от друга по количественному содержанию белка в отдельных электрофоретических фракциях.

Разделение белков путем электрофореза на агар-агаре на отдельные белковые фракции дало возможность исследовать их ферментативную активность. Оказалось возможным выявить ферментативную активность отдельных фракций, иначе говоря, выявить локализацию ряда ферментов в отдельных электрофоретических белковых фракциях.

Нам также удалось, сочетая электрофорез с другими методами очистки белков (хроматография на сефадексе и производных целлюлозы и др.), очистить ферменты вплоть до получения электрофоретически гомогенных препаратов ферментов, что, например, было сделано для протеиназы головного мозга.

В течение значительного промежутка времени, предшествовавшего применению в биохимии нервной системы изотопного метода и даже в первый период его применения, белки мозга считались метаболически инертными веществами. Признавая, что характерным для головного мозга является его высокая метаболическая активность, долгое время считали, что это его характерное свойство определяется в основном активным обменом в нем углеводов.

Первые исследования внедрения меченых аминокислот в белки мозга показали медленное включение изотопов и в небольших количествах в белки головного мозга и, таким образом, поддержали мнение о метаболической инертности белков мозга, хотя уже в то время опыты Гринберга обнаруживали быстрое включение радиометионина в белки мозга после его введения непосредственно в мозг, в обход барьера кровь — мозг.

И действительно, дальнейшие работы показали, что медленное внедрение меченых аминокислот в белки мозга, которое наблюдали многие авторы, обусловливалось не инертностью белков мозга, а задержкой аминокислот гематоэнцефалическим барьером; при интрацистернальном введении аминокислот они внедряются в белки мозга с большой скоростью, порядка скорости внедрения в белки печени. Это было показано исследованиями Гейтонде и Рихтера, применявшими субарахноидальное введение радиометионина, и исследованиями Велша, Лайты, которые использовали внутрибрюшное введение радиолизина; лизин быстро проникает из крови в мозг и имеет то преимущество перед метионином или глицином, что в опытах короткой продолжительности он не появляется в других аминокислотах. Такой же результат дали исследования Владимирова и др., также подтвердивших, что белки мозга находятся в динамическом состоянии и активно обмениваются. Об этом говорили также опыты с внедрением меченого фосфора в фосфопротеины.

Определяя скорость внедрения аминокислот в белки мозга, обычно определяли относительную удельную радиоактивность белков после введения меченой аминокислоты.

Под относительной удельной радиоактивностью белков чаще всего понимают отношение удельной радиоактивности белков мозговой ткани к удельной радиоактивности трихлоруксусного экстракта. Выраженная таким образом относительная удельная радиоактивность белков служит достаточно надежной мерой скорости включения аминокислот в белки мозга.

По скорости внедрения аминокислот в белки мозга судят о скорости их обновления, их обмена. Скорость обновления белков обычно выражают в виде величины «полураспада» или «полужизни» белков.

Лайта и Велш нашли, что вычисляемые ими величины «полужизни» белков мозга возрастают с увеличением промежутка времени между введением меченой аминокислоты и убоем животного.

Эти результаты были получены при изучении скорости внедрения радиолизина в опытах, в которых мышей убивали через 2—60 *мин* после введения меченой аминокислоты: было найдено, что при двухминутном интервале между введением лизина и убоем животного вычисление величины «полужизни» дает 2,8 дня, а при 60-минутном интервале получается величина «полужизни», равная 15,2 дня.

Зависимость вычисленного времени полужизни белков от продолжительности промежутка времени между введением меченой аминокислоты и убоем животного обусловливается наличием в мозгу различных белков с неодинаковой скоростью обмена: наряду с белками с очень быстрым обменом — белками микросом — в мозгу содержатся белки с длительным временем «полужизни», такие, например, как протеолипиды, нейрокератин, белки миелиновых оболочек и т. п. В опытах с коротким промежутком времени измеряется «полужизнь» белков, быстро обменивающихся, т. е. белков с короткой «полужизнью». Наоборот, в опытах с длительным интервалом, когда быстро обменивающиеся белки уже теряют большую часть своей метки, на первый план выступают белки медленно обменивающиеся, с более длительной «полужизнью».

У молодых животных процесс роста и дифференцировки мозга связан с малым содержанием медленно обновляющихся белков.

О метаболической гетерогенности белков головного мозга говорят и результаты исследований Кравчинского и Силич (Институт биохимии АН УССР), а также Владимирова, определявших скорость внедрения меченого метионина и тирозина в различные фракции белков мозга, полученные путем извлечения их водой, растворами хлористого натра и едкого натра. Они на-

шли, что метаболически более активны белковые фракции, экстрагируемые из мозговой ткани водой и растворами хлористого натра; менее активны белки щелочной фракции и щелочнонерастворимого остатка.

Поскольку мозг состоит из многих функционально и структурно различных частей, естественно, возникает вопрос, одинаково ли обмениваются белки разных частей мозга и где локализован наиболее быстрый обмен.

Исследования разных авторов — Палладина и Вертаймер, Кона, Гейтонде и Рихтера, Фурста, Лайты и Велша, Владимирова, Погодаева и Нефедовой — показали в целом, что наиболее быстро обновляются, т. е. имеют наиболее короткую «полужизнь», белки мозжечка и коры больших полушарий и наиболее медленно обновляются белки спинного мозга. Нужно, однако, иметь в виду, что здесь речь идет о суммарных белках той или другой части центральной нервной системы; в каждой из них содержатся различные белки с различной скоростью обновления, причем белки отдельных фракций серого вещества головного мозга имеют более значительную скорость обновления, чем белки соответствующих фракций белого вещества.

Лайта и Велш вычисляли время «полужизни» белков разных участков головного мозга и спинного мозга обезьян макак. Полученные ими результаты в общем совпадали с вышеизложенными данными: наибольшей величиной «полужизни» обладали белки спинного мозга, затем шел продолговатый мозг, таламус и гипоталамус и далее мозжечок и кора больших полушарий; однако наиболее короткую «полужизнь» они вычислили для мозолистого тела, т. е. для белого вещества, в котором клеточные элементы представлены главным образом глией. Такой результат их определений, кажущийся непонятным, объясняется, по-видимому, тем, что найденная ими величина «полужизни» была вычислена путем измерения изменений во времени удельной активности изучаемой аминокислоты, а именно лизина, в пуле свободных аминокислот и в белково-связанной форме. При таких расчетах принимается, что свободные аминокислоты находятся в гомогенном пуле и что они являются растворимыми предшественниками белково-связанных аминокислот. Любое измерение, которое дало бы ошибочно низкую величину специфической активности предшественника — свободной аминокислоты, повлекло бы за собой получение ошибочно высокой скорости обновления белка. По-видимому, свободный лизин в белом веществе мозолистого тела не находился в гомогенном пуле, а только небольшая активная его фракция была действительным предшественником белка, и расчеты, в связи с этим, должны быть пересмотрены и должны привести к удлинению времени «полужизни» белков этого участка мозга.

Исследования ряда авторов — Гринберга, Гейтонде и Рих-

тера, Палладина, Белика и Крачко, Лайты и Велша — показали, что с возрастом обновляемость белков головного мозга снижается: у новорожденных животных белки в мозгу обмениваются быстрее, чем у взрослых.

Снижение обновления белков мозга с возрастом подтверждают данные Буланкина и Париной: величина «полужизни» суммарных белков мозга у одномесячных крысят равна 1,2 суток, а у старых крыс — 3,6 суток. Это снижение может обусловливаться накоплением с возрастом малоактивных белков, что отвечает данным Лайты о том, что медленно обновляющиеся белковые фракции имеются в мозгу взрослых мышей и отсутствуют в мозгу 10-дневных.

Белки мозга молодых и взрослых животных отличаются своим аминокислотным составом, что также говорит о возможности появления новых, медленно обменивающихся белков или увеличения количеств специфических для взрослого мозга белков у взрослых животных.

Белое вещество мозга эмбрионов по содержанию аминокислот отличается от серого вещества мозга эмбрионов (по Мечиславову). Во время эмбрионального и раннего постэмбрионального периода содержание аминокислот в сером и белом веществе мозга морских свинок меняется.

Проведенное Поляковой электрофоретическое исследование белков мозга и нервов эмбрионов разного возраста показало, что по мере эмбрионального развития и в головном мозгу и в нерве происходит усложнение, дифференцировка состава их растворимых белков.

С целью изучения обновляемости белков различных внутриклеточных компонентов ткани головного мозга Фурст, Лайта и Велш определяли скорость включения меченого лизина в белки различных клеточных структур коры головного мозга макак, выделенных путем дифференциального центрифугирования, и нашли, что подобно тому, как это имеет место во внутриклеточных элементах других тканей, наибольшую скорость включения меченой аминокислоты и, стало быть, наибольшую скорость обмена белков обнаруживают белки микросом.

Подобные же результаты получили Палладин, Белик, Крачко, исследуя внедрение радиометионина в белки ядер, митохондрий, микросом и цитоплазматической растворимой фракции полушарий головного мозга и мозжечка кошек. Они нашли, что как в полушариях, так и в мозжечке наиболее интенсивно обмениваются белки микросомной фракции; наиболее низкой интенсивностью обмена характеризуются белки митохондрий, а белки ядер занимают среднее положение. Обновляемость белков отдельных клеточных структур мозжечка была выше обновляемости белков соответствующих структур полушарий головного мозга.

О наибольшей скорости включения меченой аминокислоты (радиометионина) в белки микросом говорят также исследования Клуэ и Рихтера. При дальнейшем фракционировании белков микросом они нашли, что наибольшей активностью включения обладают белки тех микросомных фракций, которые осаждаются при наибольшем g и наибольшей продолжительности центрифугирования, а именно: фракция белков микросом, которая содержит липид и нуклеиновую кислоту, и фракция рибосом.

Проведя определения через пять часов после инъекции радиометионина, Клуэ и Рихтер обнаружили постепенное уменьшение радиоактивности нуклеопротеида микросом с одновременным увеличением удельной радиоактивности белков других клеточных фракций.

На основании этих данных Клуэ и Рихтер высказали предположение, что нуклеопротеид микросом играет роль переносчика аминокислот на белки других фракций: сначала, по-видимому, происходит внедрение меченой аминокислоты в белки микросом, а затем она передается в белки других внутриклеточных фракций.

Фурст, Лайта и Велш изучали внедрение меченого лизина во внутриклеточные фракции, полученные из функционально различных областей головного мозга, и нашли, что микросомы, выделенные из всех областей, были самыми активными по скорости внедрения меченого лизина по сравнению с другими внутриклеточными компонентами.

Таким образом, в микросомах находятся белки с самым коротким периодом «полужизни», они обновляются в течение часа, если не меньше.

Что касается распределения белка между отдельными внутриклеточными компонентами нервной ткани, то наибольшее количество его содержится в митохондриях (свыше 40% общего количества белка ткани). Второе место по содержанию белка занимает растворимая цитоплазматическая фракция. Меньше всего белка приходится на долю микросом и ядер.

Поскольку в каждом отдельном внутриклеточном компоненте ткани головного мозга содержится, по-видимому, не один индивидуальный белок, а несколько, представляло большой интерес попытаться разделить эти белки на отдельные белковые фракции и изучить обновление белков отдельных фракций.

В таком направлении Беликом было проделано фракционирование с помощью сульфата аммония и ацетона белков растворимой цитоплазматической фракции ткани головного мозга и изучено обновление белков отдельных выделенных фракций. Оказалось, что при фракционировании сернокислым аммонием наиболее высокой интенсивностью обновления обладают белки, высаливающиеся при 20% насыщения раствора серно-

кислым аммонием, а самым низким обменом обладают белки цитоплазмы, высаливающиеся в интервале от 50 до 100% насыщения. При разделении с помощью ацетона оказалось, что более интенсивным обменом обладают белки, остающиеся в растворе после осаждения 50%-ным ацетоном.

Таким образом, различной интенсивностью обмена обладают не только белки отдельных внутриклеточных структур, но в составе белков одной внутриклеточной фракции, например цитоплазматической, находятся белки, обладающие различной интенсивностью обмена.

В то время как синтез белка в мозгу наиболее активно происходит в микросомах, как показали опыты in vivo и in vitro, распад белков локализован в основном в митохондриях. Как показали исследования Поляковой, Белика и Царюк, наибольшая активность протеиназы (катепсина) приходится на фракцию митохондрий, значительно ниже активность в микросомах, еще ниже в ядрах и самая низкая удельная активность была выявлена в растворимой фракции.

По суммарному содержанию катепсина первое место занимают митохондрии, в которых его содержится свыше 80%; остальные 20% распределены между растворимой фракцией (10%), ядрами (4%) и микросомами (3%).

Определение скорости включения меченых аминокислот в белки различных структур мозга проводили также с помощью метода гисторадиоавтографии. Так, Фишер, Колоушек и Лодин, а также Колоушек и Лодин в опытах на собаках наблюдали включение метки в белки мотонейронов передних рогов спинного мозга и клеток зернистого слоя мозжечка. В опытах на кроликах и на кошках они нашли, что интенсивность обмена белков в нейронах различных отделов центральной нервной системы различна, что максимальная интенсивность наблюдается в клетках Пуркинье мозжечка, меньшая — в мотонейронах рогов спинного мозга и наименьшая — в нейронах коры больших полушарий. Фленинген и Маклин также наблюдали в опытах на крысах, что меченый метионин с различной интенсивностью включается в различные участки мозга, причем они отметили высокую интенсивность включения в коре мозжечка и подкорковых образованиях.

По данным Шульце, Олерта и Маурера, интенсивность обмена белков в нервных клетках в 53—70 раз выше, чем в клетках глии, причем наиболее интенсивный обмен характерен для больших пирамидальных клеток коры и клеток амонова рога; в клетках чувствительных центров коры обмен белков менее интенсивен, чем в клетках двигательных и вегетативных центров.

Как видно, данные, полученные биохимическим и гистоавторадиографическим методами, в ряде случаев противоречивы. Данные биохимических исследований о более интенсивном об-

новлении белков в филогенетически более молодых структурах мозга не подтверждаются гистоавтографическими данными, по которым белковый обмен в нервных клетках филогенетически более молодого образования (кора больших полушарий) стоит на более низком уровне, чем в нейронах более древней формации (спинной мозг); в то же время в клетках ганглионального слоя мозжечка — филогенетически молодой формации — интенсивность обмена очень высока.

Нужно иметь в виду, что авторадиограммы обнаруживают, где в тканях, в каких структурах находятся меченые аминокислоты, и указывают в сущности только количество меченой аминокислоты, включенной в единицу объема ткани среза после введения меченой аминокислоты. Радиография не является методом измерения скоростей обмена.

Периферические нервы по своей белковой структуре отличаются от головного мозга; оказывается, что они отличаются и по интенсивности обмена белковых веществ. Внедрение радиометионина в белки нерва, по данным Силич (Институт биохимии АН УССР), происходит значительно медленнее, чем в белки головного мозга — как в белки белого, так, особенно, в белки его серого вещества.

Различные фракции белков нерва, выделяемые путем экстрагирования водой, хлористым натром и едким натром, обнаруживают различную интенсивность обмена, причем интенсивность обмена всех белковых фракций нерва ниже интенсивности обмена соответствующих белковых фракций головного мозга.

Таким образом, различные функции периферических нервов и центральной нервной системы оказываются связанными с их различным белковым составом и с различной интенсивностью обмена белков, с тем, надо думать, что в центральной нервной системе преобладают белки с более быстрым обменом и с меньшей «полужизнью», а в периферических нервах — белки с более медленным обменом и с более продолжительной «полужизнью».

Большое количество недавних исследований указывает на возможность передвижения веществ вдоль нервных аксонов. Так, Геб и Уойтес исчезновение холинацетилазы из дистальной части нерва и начальное повышение содержания этого фермента в проксимальной части нерва рассматривали как свидетельство того, что этот фермент передвигается в нервном аксоне от тела клетки, где он образуется, к нервным окончаниям, где он используется. Лайта с целью выяснения этого вопроса провел исследование обмена белков в периферическом нерве, определяя радиоактивность белков в различных отрезках нерва после введения меченой аминокислоты. Однако полученные им данные не внесли убедительных доказательств за или против гипотезы

о том, что белки аксона синтезируются в теле нервной клетки и передвигаются по длине аксона.

Большой интерес представляет выяснение связи между обменом белков в головном мозгу и повышением или понижением его функциональной активности.

Сула изучал явления протеолиза в головном мозгу при действии на него веществ, как повышающих, так и понижающих его деятельность. Он определял в мозгу количество всего азота и количество азота аминокислот и по отношению азота аминокислот к общему азоту мозга, которое он назвал коэффициентом «аминогенеза», судил о размере протеолиза или аминогенеза.

Вначале Сула установил размер аминогенеза в мозгу нормальных животных (собак и кроликов) при нормальных условиях. Затем он изучил влияние на аминогенез различных агентов, с одной стороны, повышающих деятельность нервных центров, а с другой — понижающих ее. В качестве первых были взяты тепло, фарадизация, асфиксия, кураре, стрихнин, кокаин, в качестве вторых — охлаждение, хлороформ, хлоралоза, хлоралгидрат, морфий и эфир.

Оказалось, что всегда при повышении деятельности головного мозга повышался и аминогенез, т. е. усиливались процессы распада белков мозга; наоборот, при понижении деятельности мозга процессы аминогенеза всегда уменьшались. Эти результаты приводят к заключению, что белки для нервной системы являются важной составной частью и что при деятельности головного мозга усиливаются процессы распада белковых веществ мозга.

В исследованиях, где для вызова изменений в деятельности головного мозга пользовались раздражением электрическим током или влиянием различных фармакологических средств, можно было опасаться, что под влиянием таких нефизиологических разражений, и притом раздражений сильных, могут возникать не только физиологические изменения в функциональном состоянии нервной системы, но также патологические и даже морфологические.

Это побудило Городисскую так поставить опыты, чтобы изменения в деятельности различных отделов головного мозга были действительно физиологическими. Для этого она изучала влияние физиологических изменений в деятельности зрительных центров коры больших полушарий головного мозга на процессы расщепления белков (процессы протеолиза) в них; изменения в деятельности зрительных центров вызывали путем зашивания век у котят. Исследования показали, что процессы протеолиза в зрительной зоне коры больших полушарий мозга котят, находившейся в относительно спокойном состоянии (в зрительных центрах котят з зашитыми веками), были всегда

меньше по сравнению с интенсивностью процессов протеолиза в зрительных центрах, которые работали нормально (в зрительных центрах зрячих котят).

В других центрах коры, например в двигательных или в чувствительных, никаких изменений в протеолизе у слепых котят по сравнению со зрячими не наблюдалось. В проводящих зрительных путях зрячих котят процессы распада белковых веществ также были несколько увеличены по сравнению с процессами протеолиза в зрительных путях слепых котят.

Такую же связь между изменениями в деятельности и процессами белкового обмена мы установили для слуховых центров: повышение их деятельности сопровождалось усилением процессов распада белков в них.

Таким образом, эти исследования показали, что переход нервных центров коры головного мозга из состояния относительного покоя в состояние повышенной деятельности в результате действия световых или звуковых разражений на глаз или ухо всегда сопровождается усилением процессов распада белковых веществ в них. Эти исследования были первым экспериментальным доказательством наличия связи между изменениями функционального состояния и определенными химическими процессами в коре больших полушарий головного мозга.

Хиден в своих исследованиях, которые были одним из первых доказательств метаболической активности белков в мозгу, изучая обмен белков в клетках передних рогов после истощения и в клетках спинального ганглия после электрического раздражения, пришел к выводу, что при функциональном возбуждении обмен белков усиливается с преобладанием анаболической фазы в условиях умеренного возбуждения и катаболической фазы — при интенсивном возбуждении, ведущем к утомлению и истощению.

Для выяснения изменений в обмене белков головного мозга, связанных с состоянием возбуждения, плодотворным оказалось использование изотопного метода. Однако разные авторы получили противоречивые результаты. Одни авторы (Нечаева, Палладин, Белик и Крачко, Захаров и Орлянская) находили, что при возбуждении центральной нервной системы, наступающем в результате раздражения кожных рецепторов или введения фенамина, интенсивность обновления белков в мозгу повышается, другие (Владимиров и Уринсон, Гейтонде и Рихтер) наблюдали при электрическом раздражении снижение скорости внедрения меченой аминокислоты в белки мозга.

Розенгардт и Маслова нашли снижение скорости обновления белков мозга кроликов при судорогах длительностью 60 мин, вызванных коразолом и электрическим током. При двухчасовых судорогах у крыс, вызванных фосфаколом, они не нашли изменений в скорости обновления белков.

При повторных эпилептических приступах, по данным Погодаева и сотрудников, интенсивность белкового обмена в головном мозгу меняется в зависимости от количества и частоты судорожных припадков: с их увеличением интенсивность обмена белков снижается. Погодаев считает, что возбуждение (фенамин, звуковое раздражение) связано с усиленным распадом белков, повышением активности протеолитических ферментов, усилением ресинтеза белков, однако в целом при возбуждении в белках освобождаются карбоксильные группы за счет дезамидирования. Колоушек при эпилептическом припадке фармакологического происхождения также нашел снижение обновляемости белков. Дингман и сотрудники при конвульсивном шоке не нашли изменений в обмене белков.

При безусловнорефлекторном и условнорефлекторном возбуждении повышается, по данным Владимирова, скорость обновления фосфопротеинов. Обмен фосфопротеинов повышается, по данным Захарова и Орлянской, при судорогах, вызванных кардиамином. Розенгардт и Маслова не наблюдали изменений в обмене фосфопротеинов при судорогах, вызванных коразолом (кролики) и фосфаколом (крысы).

Хелд изучил влияние электрического раздражения срезов мозга на включение радиофосфора и в результате своих исследований, дававших сперва неясные результаты, пришел к выводу, что электрическое раздражение повышает обновление только тех фосфопротеинов, которые содержатся в ядерной фракции, но не влияет на фосфопротеины растворимой фракции и митохондрий.

Различные результаты, полученные разными авторами при изучении с помощью метода меченых атомов обмена белков в головном мозгу при возбуждении, могут зависеть от ряда причин. В таких опытах большое значение имеет точный учет состояния нервной системы, учет того, вызвано ли возбуждение воздействием, приближающимся к физиологическому, или мы имеем дело с действием слишком сильных раздражителей, которые могут привести к судорогам, или слишком длительным их воздействием, когда состояние возбуждения может перейти в состояние перевозбуждения и, наконец, торможения, может наступить истощение нервной системы. Точно так же в опытах с применением меченых атомов большое значение имеет знание размера пула, определение относительной удельной активности, учет фактора времени, т. е. изучение хода включения меченой аминокислоты через различные промежутки времени после ее введения, учет барьера кровь — мозг. Биохимическое исследование должно сопровождаться физиологическим контролем.

Учитывая все это, большинство исследователей все же считает, что при состоянии возбуждения нервной системы, вызванном воздействием, приближающимся к физиологическому, об-

мен белков повышается, однако при действии слишком сильных раздражителей, приводящем к судорогам, и при длительном их воздействии, когда может наступить состояние перевозбуждения и истощения нервной системы, обмен белков снижается.

Розенгардт и Маслова, желая сопоставить характер биохимических изменений с объективно регистрируемым состоянием не только центральной нервной системы, но и других систем организма, установили важную роль общего состояния организма, в частности функции дыхания и кровообращения; они нашли, что всегда, когда кровяное давление в ходе опыта не снижалось или снижалось незначительно, скорость обновления белков при возбуждении оставалась в пределах нормы. Тогда же, когда кровяное давление падало и находилось в течение большей части опыта на низком уровне, скорость обновления белков резко снижалась. Они рассматривают кровяное давление как показатель, отражающий состояние кровоснабжения мозга и, следовательно, доставку к мозгу кислорода, глюкозы и других веществ, недостаток которых снижает синтез макроэргических соединений в мозгу, что неизбежно сопровождается уменьшением скорости синтеза белков.

На основании этих данных Розенгардт и Маслова высказывают предположение, что фактором, определяющим скорость обновления белков в центральной нервной системе, является не преобладающий в данное время процесс возбуждения и торможения, а состояние снабжения мозга кислородом, глюкозой и другими необходимыми веществами.

Для изучения влияния торможения на обмен белков исследователи в большинстве случаев использовали различные наркотики и изучали их действие на обновляемость белковых веществ мозга с помощью метода меченых атомов.

И в данном случае результаты исследований разных авторов были различными. Одни (Гейтонде и Рихтер, Владимирова и Уринсон, Погодаев и Нефедова, Нечаева), изучая внедрение меченых аминокислот (метионина, глицина) во время пентабарбитуратного, эфирного, амиталового наркоза, нашли снижение интенсивности белкового обмена. Другие (Фридман-Погосова, Палладин, Белик и Крачко), применив уретановый и вероналовый или мединал-уретановый наркоз, не могли обнаружить изменений в обмене белков мозга.

По Погодаеву, снижается распад белка и его синтез, но преобладает синтез. По данным Шняка, обновление белков в коре мозга крыс повышалось при истощающем возбуждении (на 30%) и снижалось (на 48%) во время получасового глубокого сна, наступавшего после истощающего возбуждения.

Что касается влияния торможения на обмен фосфопротеинов, то, по данным Розенгардта и Масловой и др., наркотический сон не влияет на их обмен.

Кроме изменений в обмене белков при возбуждении ряд авторов обнаружил изменения в конфигурации белков мозга, в их физико-химических свойствах, изменения структурного порядка, а также разрушение белка. Промыслов при длительном фармакологическом сне наблюдал даже уменьшение содержания белков в мозгу кроликов.

По данным Унгер и др., во время возбуждения повышается количество сульфгидрильных групп белка, что указывает на структурную перестройку белков, принимающих участие в процессе возбуждения; это согласуется с предполагаемой важной ролью белковых сульфгидрильных групп в нервной деятельности.

По Мартинсону и сотр., при возбуждении происходит дезамидирование белков с увеличением их электрофоретической подвижности; при более длительном и сильном электрическом раздражении (при прикладывании электродов к голове) дезамидирование сменяется амидированием и электрофоретическая подвижность уменьшается; возбуждение переходит в торможение. Такие же явления они наблюдали на белках седалищного нерва: возбуждение сопровождается дезамидированием (изменяется макроструктура белков) и увеличивается электрофоретическая подвижность; при торможении, наоборот, происходит амидирование и электрофоретическая подвижность снижается. Аналогичные изменения наблюдаются при медикаментозном сне.

По Гершеновичу, изменения в амидных группах (лабильных и прочно связанных) наблюдаются при кислородном отравлении, когда при разных фазах кислородного отравления наблюдаются различные изменения функционального состояния — от дремоты до сильных судорог; при этом наблюдаются различные изменения в состоянии амидных групп (процессах дезамидирования).

При резкой гипогликемии, вызванной введением инсулина, наблюдается, по данным Тяхепыльда, дезамидирование белков, приводящее к изменению их макроструктуры.

Интенсивность обновления белков всех клеточных структур ткани головного мозга молодых кроликов значительно снижается при голодании. Наиболее резко снижается обновление белков митохондрий, в меньшей степени — белков микросом и растворимой цитоплазматической фракции и в наименьшей степени снижается обновление ядерных белков, как показали данные Смерчинской. Таким образом, при голодании нарушается синтез белка в структурных элементах клеток мозговой ткани.

При голодании процессы протеолиза резко усиливаются в белом веществе головного мозга, почти не изменяясь в его сером веществе (Палладин и Гулый).

При белковой недостаточности пищи наблюдается повышение протеолиза в нервных клетках головного мозга крыс (Купоренку).

Процессы азотистого обмена в головном мозгу находятся также под влиянием такого внешнего фактора, как время года. Осенью в головном мозге взрослых кроликов креатина больше, чем весной [23]. Такие же различия в содержании креатина можно наблюдать и в мозгу эмбрионов кроликов: и у них в мозгу осенью креатина больше, чем весною. Мозг голубей весной и осенью содержит различное количество креатина.

Процессы протеолиза в головном мозге голубей весной протекают более интенсивно, чем летом (Палладин и Гулый).

Таким образом, следует считать, что существует определенная связь между функциональной активностью нервной системы и обменом белков в ней, что белки играют в нервной системе определенную функциональную роль.

Есть данные, говорящие об использовании белков головного мозга при определенных условиях в качестве источника энергии. Эбуд наблюдал, что седалищный нерв при раздражении использует вместо углеводов белки. Муллинс нашел, что возбужденный нерв, в отличие от покоящегося, использует предпочтительно глицин, аланин и глютаминовую кислоту.

Однако в настоящее время, признавая важную роль белков в функции нервной системы и существование тесной связи между функциональной активностью нервной системы и обменом белков, мы все еще не знаем, каким образом белки связаны с той или иной функцией нервной системы, какие белки являются специфическими для нервной ткани.

В нервной системе, очевидно, существует не один специфический для нервной ткани белок, а ряд белков, специфических для функционально разных отделов нервной системы, для определенной функции.

Попытку выявить такой белок предпринял Турпаев, которому удалось выявить специфический, связанный с определенной функцией нервной системы, холинрецепторный белок. Он нашел, что холинрецепторный белок находится в водорастворимой фракции белков тканевого гомогената мозга и что он выпадает в осадок при определенной концентрации сульфата аммония.

Выявить специфические белки, изучить их обмен в мозговой ткани и связь с тем или иным функциональным состоянием, выявить их специфическую роль в функции того или иного отдела нервной системы является одной из основных задач биохимии нервной системы, наиболее важной ее задачей.

Велш высказал мысль о том, что белки мозга представляют

собою основные единицы, которые ответственны за «информацию», одну из специфических функций нервной системы.

Как мы видели, наибольшая интенсивность обмена белков в нервной системе имеет место в областях, богатых нервными клетками. Из субклеточных структур наиболее интенсивный обмен характерен для белков микросом и рибосом. Эти белки с высоким обменом и короткой «полужизнью» привлекают в настоящее время главное внимание исследователей; однако нужно думать, что важную роль в нервной системе играют и более стабильные белки, с длительной «полужизнью», например белки-ферменты и др., связанные с другими сторонами обмена веществ в мозгу.

Изучение белков нервной системы, не только центральной, но и периферической, изучение их обмена важно и необходимо еще потому, что врожденная или приобретенная ненормальность функций нервной системы, в частности центральной нервной системы, расстройства психической деятельности зависят, вероятно, от нарушения обмена белков в нервной ткани, перераспределения специфических белков, повышения и понижения содержания или замены определенных аминокислот другими и т. п. Изменения в обмене белков головного мозга могут быть материальной основой различных его патологических состояний.

Литература

1. Белик Я. В.— В кн.: Третья всесоюзн. конф. по биохимии нервн. сист., Ереван, 39—45, 1963.
2. Белик Я. В.— Укр. біохім. журн., **33**, 684—692, 1961.
3. Белик Я. В. и Крачко Л. С.— Укр. биохим. журн., **31**, 322, 1959.
4. Белик Я. В. и Крачко Л. С.— Укр. биохим. журн., **33**, 684, 1961.
5. Буланкин И. Н. и Парина Е. В.— В кн.: Актуальные вопросы современной биохимии, **1**. Биохимия белков, М., 205, 1959.
6. Владимиров Г. Е.— В кн.: Актуальные вопросы современной биохимии, **1**. Биохимия белков, М., 114, 1959.
7. Владимиров Г. Е. и Уринсон А. П.— Биохимия, **22**, 709, 1957.
8. Гершенович З. С.— Биохимия, **25**, 310—317, 1960.
9. Городисская Г.— Наук. зап. Укр. біохім. ін-ту, **1**, 105, 1926.
10. Данилевский А.— Физиол. сборник, 2, 141, 167, Харьков, 1891.
11. Захаров Н. В. и Орлянская Р. Л.—Вопр. мед. химии, **6**, 249, 1960.
12. Кравчинский Е. М. и Силич Т. П.— Укр. биохим. журн., **29**, 25, 1957.
13. Мартинсон Э. Э., Тяхепыльд Л. Я.— В кн.: Третья всесоюзн конф. по биохимии нервной сист., Ереван, 103—108, 1963.
14. Нечаева Г. А.— Биохимия, **22**, 546, 1956.
15. Палладин А. В.— Физиол. журн., **23**, 582, 1937.
16. Палладин А. В.— Физиол. журн. СССР, **33**, 727, 1947.
17. Палладин А. В., Белик Я. В. и Крачко Л. С.— Биохимия, **22**, 359, 1957.
18. Палладин А. В., Белик Я. В. и Крачко Л. С.— ДАН СССР, **127**, 702, 1959.
19. Палладин А. В. и Вертаймер Н.— ДАН СССР, **102**, 319, 1955.

20. Палладин А. В. и Кудинов С. А.— Укр. біохім. журн., **36**, 548, 1964.
21. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— ДАН СССР, **107**, 568, 1956.
22. Палладин А. В. и Полякова Н. М.— Укр. биохим. журн., **31**, 307, 1959.
23. Палладин А. В. и Рашба Е. Я.— Укр. биохим. журн., **7**, 2, 51, 1934; 7, 3—4, 85, 1934.
24. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Гельман Р. М.— Укр. биохим. журн., 8, 5, 1935.
25. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Гельман Р. М.— Укр. биохим. журн., 8, 27, 1935.
26. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Гельман Р. М.— Укр. биохим. журн., **9**, 169, 1936.
27. Палладин А. В., Рашба Е. Я. и Штутман Ц. М.— Укр. биохим. журн., **23**, 265, 1951.
28. Погодаев К. И. и Нефедова А. Я.— В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, К., 40, 1957.
29. Полякова Н. М.— Укр. биохим. журн., **28**, 286, 1956.
30. Полякова Н. М.— ДАН СССР, **109**, 1174, 1956.
31. Полякова Н. М., Белик Я. В. и Царюк Л. А.— Укр. биохим. журн., **32**, 623, 1960.
32. Полякова Н. М. и Лишко В. К.— Укр. биохим. журн., **34**, 10, 1962.
33. Полякова Н. М. и Малышева М. К.— Укр. биохим. журн., **33**, 713, 1961.
34. Промыслов М. Ш.— ДАН СССР, **110**, 417—419, 1956.
35. Розенгардт В. и Маслова М.— ДАН СССР, **109**, 1176, 1956.
36. Силич Т. П.— Укр. биохим. журн., **29**, 166, 1957.
37. Смерчинская Л. С.— В кн.: Третья всесоюзн. конф. по биохимии нервн. сист., Ереван, 47—54, 1963.
38. Тяхепыльд Л. Я.— ДАН СССР, 147, 964—966, 1962.
39. Фридман-Погосова А.— ДАН СССР, **102**, 1227, 1955.
40. Шняк Э. И.— ДАН СССР, **146**, 736—737, 1962.
41. Clouet D. H. a. Richter D.— Biochem. J., **65**, 20P, 1957.
42. Clouet D. H. a. Richter D.— J. Neurochem., **3**, 219, 1959.
43. Cohn P., Gaitonde M., Richter D.— J. Physiol., **126**, 7, 1954.
44. Dingman W., Sporn M. B. a. Davies R. K.— J. Neurochem., **4**, 154, 1959.
45. Dingman W. a. Sporn M. B.— J. Neurochem., **4**, 148, 1959.
46. Fischer J. Koloušek J. a. Lodin Z.— Nature, **178**, 1122, 1956.
47. Folch Y. a. Lees M.— J. Biol. Chem., **191**, 807, 1951.
48. Folch Y. a. Uzman L. L.— Feder. Proc., **7**, 155, 1948.
49. Furst S., Lajtha A. a. Waelsch H.— J. Neurochem., **2**, 216, 1958.
50. Gaitonde M. K. a. Richter D.— Biochem. J., **55**, 8, 1953.
51. Gaitonde M. K. a. Richter D.— Biochem. J., **59**, 690, 1955.
52. Gaitonde M. K. a. Richter D.— Proc. Roy. Soc., **145**, 83, 1956.
53. Gaitonde M. K. a. Richter D.— Metabolism. Nerv. Syst., Pergam. Press, 449, 1957.
54. Greenberg D. M. a. Winnick T.— J. Biol. Chem., **173**, 199, 1948.
55. Heald P. J.— Biochem. J., **66**, 659, 1957.
56. Heald P. J.— Biochem. J., **68**, 580, 1958.
57. Hebb C. a. Waites G.— J. Physiol., **132**, 667, 1956.
58. Hyden H.— Acta Physiol. Scand. Suppi., **17**, 6, 1943.
59. Hyden H.— Gold. Spring Harbor Symposia Quant. Biol., **12**, 104, 1947.
60. Hyden H. Neurochemistry. Ed. by Elliott et al., Springfield, **3**, Thomas, 1955.
61. Hyden H.— Biochemistry of the Central Nervous System. Ed. by F. Brücke, Pergam. Press, 64, 1959.
62. Hyden H. a. Pigon A.— J. Neurochem., **6**, 57, 1960.

63. Kolousek L.— Physiol. Bohemosloven., 8, 129, 1959.
64. Lajtha A.— J. Neurochem., 8, 358, 1959.
65. Lajtha A., Furst S. a. Waelsch H. Experientia, **13**, 163, 1957.
66. Logan R., Ficg N. a. Errera M.— Biochim. et Biophys. Acta, **31**, 402, 1959.
67. Mullins L. J.— Amer. J. Physiol., **175**, 358, 1953.
68. Palladin A. B., Polyakova N. M. a. Lishko V. K.— J. Neurochem., **10**, 187, 1963.
69. Schultze B., Oehlert W. a. Maurer W.— Beitr. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., **120**, 58, 1959.
70. Thudichum X. L. W. Die chemische Konstitution des Gehirns Menschen und der Tiere, 1901.
71. Ungar G., Aschheim E., Psychoys S. a. Romano D. V.— J. Gen. Physiol., **40**, 635, 1957.
72. Ungar G. a. Romano D. V.— Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **97**, 324, 1958.
73. Waelsch H.— Metabolism of the Nervous System. Ed. by D. Richter, Pergam. Press, 43, 1957.
74. Waelsch H.— Biochemistry of the Central Nervous System. Ed. by F. Brücke, Pergam. Press, 36, 1959.
75. Waelsch H. a. Lajtha A.— The Neurochemistry of Nucleotides and Amino Acids. Ed. by R. O. Brady and D. B. Tover. New York, John Wiley, 205, 1960.

Обмен
в голо
при зи

Зимн
время з
всех про
вышение
представ
цессов в
понижен
нервной
менения
практиче

С био
образны
температ

Зимн
изредка
активны
ние зимн
физиолог
деления)
глубоким
стемы.

[1] Докл
ганг (Авст
1964, стр. 1

Обмен веществ в головном мозге при зимней спячке[1]

Зимнеспящие животные (например, суслики), у которых во время зимней спячки происходит физиологическое затухание всех процессов жизнедеятельности организма и быстрое их повышение в момент пробуждения и в состоянии бодрствования, представляют особый интерес для изучения биохимических процессов в головном мозгу; у них мы имеем дело с состоянием пониженной или сильно повышенной деятельности центральной нервной системы, которое экспериментальным путем, без применения грубых нефизиологических воздействий на организм, практически невозможно вызвать.

С биологической точки зрения зимняя спячка является своеобразным приспособлением животного организма к пониженной температуре окружающей среды.

Зимняя спячка представляет собой состояние длительного, изредка прерываемого, глубокого покоя животных, которые в активный период своей жизни являются гомотермными. Состояние зимней спячки характеризуется чрезвычайно пониженными физиологическими функциями (дыхание, кровообращение, выделения), резким падением интенсивности обмена веществ и глубоким торможением деятельности центральной нервной системы.

---

[1] Доклад на IV Международном биохимическом симпозиуме в Ст. Вольфганг (Австрия) в 1962 г. «Comparative Biochemistry», edited by D. Richter, 1964, стр. 131—138).

Пробуждение зимнеспящих животных можно легко вызвать искусственно, повышая или понижая температуру окружающей среды; искусственное пробуждение сопровождается резким повышением всех физиологических функций, в том числе деятельности центральной нервной системы.

Изучение обмена веществ в головном мозгу животных при зимней спячке открывает широкие возможности для изучения химизма нервной деятельности.

У зимнеспящих животных без грубых нефизиологических воздействий можно наблюдать и изучать как сильное снижение (торможение), так и резкое повышение функций (возбуждение) нервной системы.

В связи с этим в Институте биохимии Академии наук Украинской ССР были предприняты исследования по изучению обмена различных веществ в головном мозгу зимнеспящих животных (сусликов) в различные периоды их жизни.

Более старые данные [8] говорят прежде всего о том, что во время зимней спячки у животных общее содержание азотистых веществ, равно как содержание небелкового азота, не меняется. Во время длительной и глубокой спячки повышается в мозгу общее содержание фосфора, а количество фосфора, растворимого в кислоте, несколько уменьшается; в то же время содержание липоидного фосфора несколько увеличивается.

Изучение содержания ряда веществ отдельно в сером и белом веществе больших полушарий и в мозжечке [8] показало, что содержание остаточного азота и отношение остаточного азота к общему азоту во время зимней спячки в сером веществе уменьшается в большей степени, чем в белом веществе и в мозжечке. Содержание *о*-фосфорной кислоты, оставаясь неизменным в сером и белом веществе больших полушарий, в мозжечке уменьшается.

Во время зимней спячки общее содержание фосфатов в сером и белом веществе головного мозга байбаков уменьшается; то же самое наблюдается и в мозжечке, но в меньшей степени. Содержание фосфора, не растворимого в кислоте, в сером веществе уменьшается в большей степени, чем в белом веществе.

Таким образом, во время зимней спячки в головном мозгу значительно понижено суммарное содержание всех фосфорных соединений главным образом за счет уменьшения фракции не растворимых в кислоте фосфорных соединений (фосфатидов).

У искусственно пробужденных сусликов значительно повышается содержание в мозгу аммиака [7].

Было также показано [4], что во время зимней спячки уменьшается интенсивность дыхания ткани головного мозга, а также способность потреблять глюкозу.

В дальнейшем было предпринято [5] изучение в головном мозге зимнеспящих животных (сусликов) содержания и обмена

рибонуклеиновой кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов. Были проделаны исследования над сусликами бодрствующими, находившимися в состоянии зимней спячки и искусственно пробужденными (за 4 *час* до опыта). Для сравнения были проведены также исследования с сусликами, находившимися в состоянии 24-часового фармакологического сна.

Во всех этих случаях в головном и спинном мозге наряду с определениями содержания изучаемых веществ исследовалась интенсивность включения в них радиоактивного фосфата, который вводился животным подкожно за 4 *час* до забоя (0,1 *мкюри* на 1 *кг* веса).

Исследования обнаружили значительные различия в интенсивности включения радиоактивного фосфора в рибонуклеиновую кислоту, фосфопротеины, фосфолипиды головного и спинного мозга у бодрствующих животных, находившихся в состоянии зимней спячки и искусственно пробужденных. Удельная активность (количество импульсов на 1 *мг* фосфора данной фракции) для различных фосфорсодержащих соединений в головном и спинном мозге сусликов при зимней спячке была в несколько десятков раз ниже, чем при бодрствовании, а для некоторых из них практически равна нулю. Таким образом, при зимней спячке обмен РНК, фосфопротеинов и фосфолипидов был понижен по сравнению с состоянием бодрствования.

Изменения в содержании изучаемых веществ в головном мозге были менее выражены. В спинном мозге различия в содержании этих веществ были более выражены, особенно для фосфолипидов и РНК, содержание которых при спячке было повышено.

При 24-часовом наркотическом сне, вызванном введением мединала натрия, интенсивность включения радиофосфора в изучаемые вещества мозга сусликов по своей направленности была подобна той, которая наблюдалась при зимней спячке, но степень снижения интенсивности внедрения была намного меньше.

Особенно интересны данные, полученные на искусственно пробужденных животных. При пробуждении интенсивность включения радиофосфора в нуклеиновые кислоты, фосфопротеины и фосфолипиды возрастала, однако не достигала уровня бодрствующих животных.

Таким образом, при торможении деятельности центральной нервной системы во время зимней спячки снижается скорость обновления (обмена) рибонуклеиновой кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов; при возбуждении (во время бодрствования и при искусственном пробуждении) обмен этих веществ повышается.

Были также проведены исследования интенсивности включения радиоактивного углерода в гликоген мозга сусликов во

время бодрствования и зимней спячки. Эти исследования показали, что и обмен гликогена во время зимней спячки также оказывается сниженным.

С целью исследовать интенсивность обмена белков при зимней спячке, характеризующейся резким снижением температуры тела и глубоким торможением деятельности центральной нервной системы, в состоянии бодрствования, а также при искусственном пробуждении, сопровождающемся сравнительно быстрым повышением температуры тела и всех физиологических функций, в том числе функции головного мозга, была изучена скорость включения радиоактивного метионина в белки головного мозга сусликов [2]. Животные в состоянии зимней спячки и искусственного пробуждения исследовались в январе—марте, а бодрствующие — в июне.

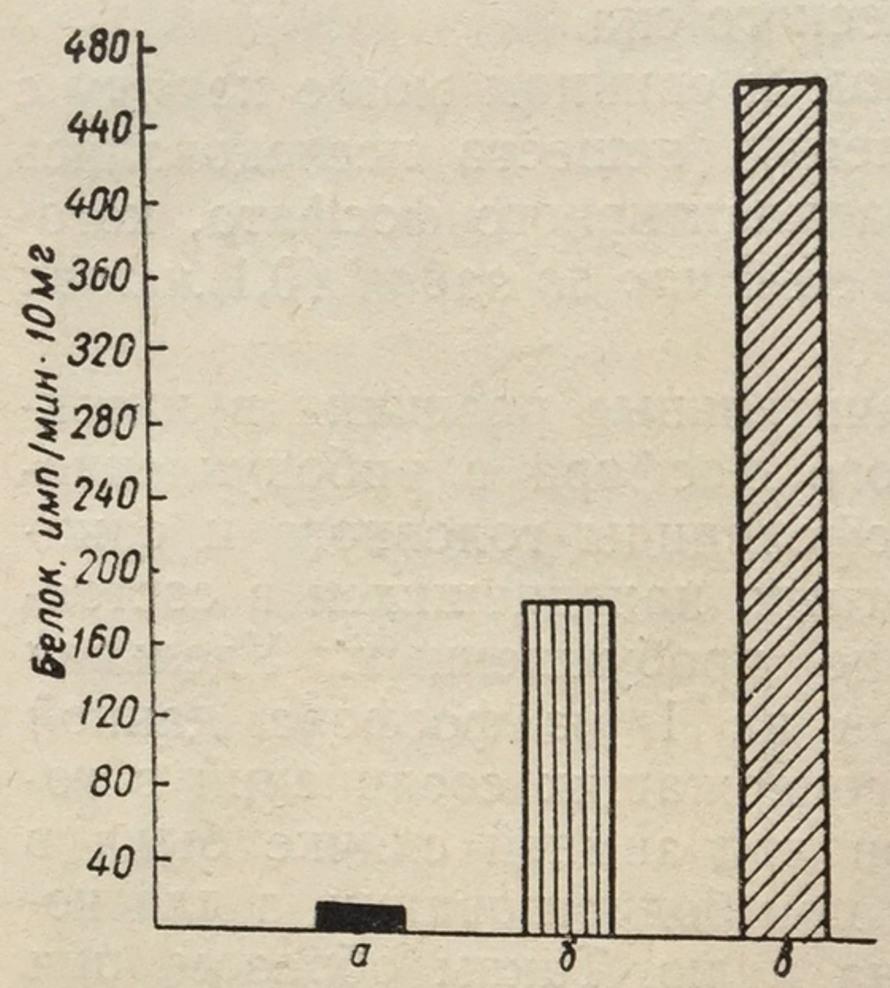


Рис. 24. Радиоактивность суммарных белков ткани головного мозга сусликов:

а — спячка; *б* — бодрствование; *в* — искусственное пробуждение.

Метионин, меченный радиоактивной серой, вводили животным подкожно за 18 *час* до забоя из расчета 10 000 импульсов на 1 *г* веса тела: спящим сусликам — во время спячки, бодрствующим — в состоянии активной деятельности, а искусственно пробужденным — сразу же после их пробуждения, вызванного повышением температуры окружающей среды.

Исследования, в которых изучалась скорость включения радиометионина в суммарные белки головного мозга (определялась их удельная радиоактивность) при зимней спячке, бодрствовании и искусственном пробуждении, показали, что во время зимней спячки, которую можно рассматривать как процесс длительного и глубокого торможения деятельности головного мозга, интенсивность включения радиоактивной серы в белки головного мозга, иначе говоря — обновляемость белков мозга находилась на предельно низком уровне; в отдельных опытах, когда животное находилось в состоянии глубокого оцепенения, обновляемость белков практически равнялась нулю (рис. 24).

При искусственном пробуждении сусликов, сопровождающемся резким повышением нервной деятельности, интенсивность обновления белков головного мозга была в среднем в 25 раз выше, чем у спящих сусликов.

Бодрствующие суслики по обновляемости белков головного мозга занимали промежуточное положение: удельная радиоактивность белков мозга у них была в несколько раз выше, чем у спящих, но значительно ниже, чем у искусственно пробужденных.

С целью проверки, не обусловлены ли эти различия в скорости внедрения радиометионина в белки головного мозга различиями в проницаемости барьера кровь—мозг при разных функциональных состояниях, мы определяли удельную радиоактивность кислоторастворимой фракции ткани головного мозга во время спячки, бодрствования и искусственного пробуждения. Эту фракцию можно рассматривать как своеобразный «метаболический котел (пул)», откуда клетки мозга получают материал для синтеза и обновления своих составных частей. Эти определения обнаружили наиболее высокую радиоактивность кислоторастворимой фракции мозга у спящих сусликов; у бодрствующих и искусственно пробужденных она была значительно ниже (рис. 25).

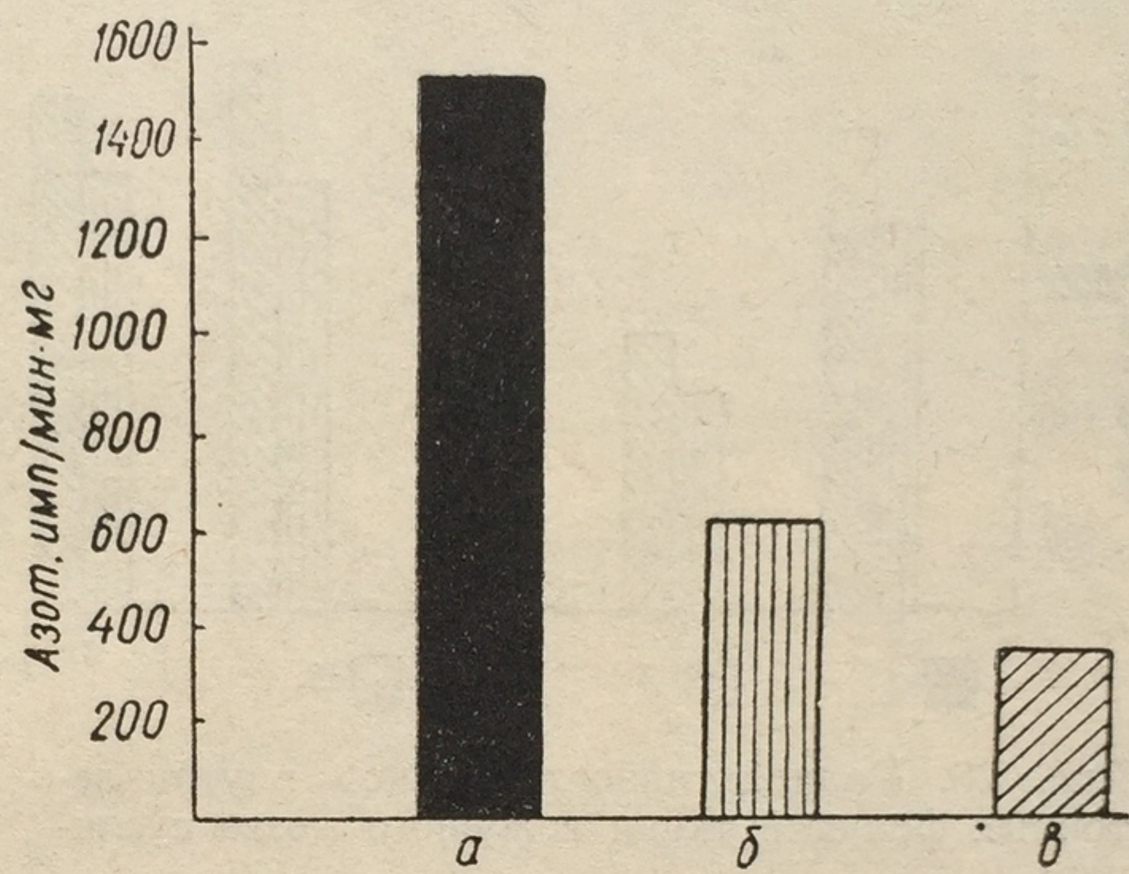


Рис. 25. Радиоактивность кислоторастворимой фракции ткани головного мозга сусликов: *а* — спячка; *б* — бодрствование; *в* — искусственное пробуждение.

Таким образом, можно считать, что вышеописанные различия в интенсивности обмена белков головного мозга у спящих сусликов, с одной стороны, и у бодрствующих и искусственно пробужденных — с другой, обусловлены различной интенсивностью процессов обновления белков головного мозга при этих состояниях, а не изменениями проницаемости барьера кровь — мозг.

Известно, что при искусственно вызванных гипотермических состояниях у животных наступает значительное снижение интенсивности белкового обмена в различных тканях, в том числе и в ткани головного мозга. Так, в нашем Институте было обнаружено [3], что охлаждение кроликов вызывает снижение внедрения радиометионина в белки головного мозга, особенно в белки серого вещества больших полушарий.

Ввиду того, что последнее время уделяется большое внимание изучению биохимии отдельных субклеточных структур, их

обмена и его зависимости от изменений функционального состояния организма, было изучено [1] влияние зимней спячки на обмен белков в отдельных субклеточных структурах ткани головного мозга путем определения интенсивности включения меченного радиоактивной серой метионина в белки ядер, тяжелых и легких митохондрий, микросом и растворимой цитоплазматической фракции ткани головного мозга спящих, бодрствующих и искусственно пробужденных сусликов. Субклеточные фракции были получены методом дифференциального центрифугирования. В этих опытах бодрствующие суслики подвергались исследованию в сентябре — октябре.

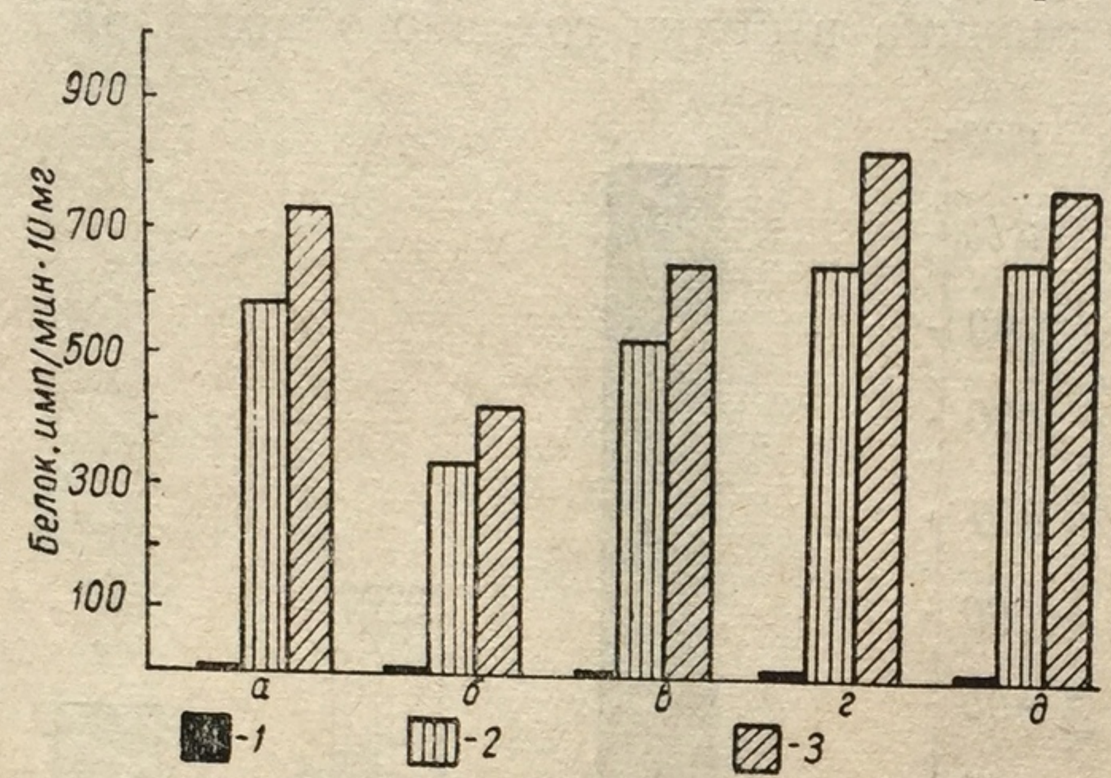


Рис. 26. Радиоактивность белков внутриклеточных фракций ткани головного мозга сусликов:

а — ядра, *б* — митохондрии тяжелые, *в* — митохондрии легкие, *г* — микросомы, *д* — растворимая цитоплазматическая фракция:
1 — спячка, *2* — бодрствование, *3* — искусственное пробуждение.

Исследования показали, что удельная радиоактивность белков всех исследованных внутриклеточных фракций головного мозга сусликов была наиболее низкой у спящих сусликов; у искусственно пробужденных она была примерно на два порядка величин выше, чем у спящих, а у бодрствующих — в несколько десятков раз выше, чем у спящих, но на 15—30% ниже, чем у искусственно пробужденных.

В пределах каждой исследованной группы животных (спящих, бодрствующих и искусственно пробужденных) интенсивность включения радиоактивного метионина в белки различных клеточных фракций была неодинаковой. Наиболее активно включение радиометионина происходило в белки микросом, а также растворимой цитоплазматической фракции. Интенсивность включения радиометионина в белки ядер была несколько ниже; еще ниже была интенсивность включения в белки митохондрий, особенно тяжелых (рис. 26).

Определение радиоактивности кислоторастворимой фракции и в этих опытах обнаружило самый высокий ее уровень у спящих сусликов; у бодрствующих и искусственно пробужденных животных он был ниже.

Таким образом, обмен белковых веществ протекает с различной интенсивностью в головном мозгу сусликов во время

зимней спячки, бодрствования и искусственного пробуждения; эти различия наблюдаются не только при изучении скорости обновления суммарных белков головного мозга, но и при исследовании обмена белков отдельных внутриклеточных фракций. Наиболее низкий обмен как суммарных белков головного мозга, так и белков отдельных внутриклеточных структур ткани головного мозга характерен для состояния зимней спячки; он значительно выше в состоянии бодрствования и еще более высок при искусственном пробуждении. С другой стороны, эти исследования показали, что белки отдельных внутриклеточных структур включают меченые аминокислоты, иначе говоря, обновляются с различной интенсивностью. При всех изученных функциональных состояниях сусликов (зимняя спячка, бодрствование и искусственное пробуждение) наиболее интенсивно обмениваются белки микросом, менее интенсивно — белки ядер и еще медленнее — белки митохондрий.

Особый интерес представляет обнаружение более высокой интенсивности обмена суммарных белков головного мозга и белков отдельных клеточных фракций ткани головного мозга у искусственно пробужденных сусликов по сравнению с таковой у бодрствующих животных. На других видах животных вопрос об интенсивности обновления белков при торможении и особенно при возбуждении центральной нервной системы решить было трудно, и различные исследователи, изучая обмен белков при состояниях возбуждения и торможения центральной нервной системы, вызванных воздействием фармакологических веществ или других факторов вроде электрического раздражения, т. е. факторов нефизиологических и подчас грубых, получали противоречивые результаты.

Таким образом, исследования на зимнеспящих животных позволили выяснить влияние основных физиологических состояний центральной нервной системы — возбуждения и торможения — на процессы обмена различных веществ в головном мозгу, а именно белков, фосфопротеинов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и гликогена.

Литература

1. Белик Я. В.— Третья всесоюзн. конфер. по биохимии нервн. сист. Ереван, 39, 1963.
2. Белик Я. В. и Крачко Л. С.— Укр. біохім. журн., **33**, 684, 1961.
3. Митев И. П.— Укр. біохім. журн., **30**, 643, 1958.
4. Нечипоренко З. Ю.— Укр. біохім. журн., **18**, 77, 1946.
5. Сквирская Э. Б. и Силич Т. П.— Укр. біохім. журн., **27**, 385, 1955.
6. Файншмидт О. И. и Фердман Д. Л.— Наук. зап. Укр. біохім. ін-ту, **6**, 75, 1933.
7. Фердман Д. Л.— Успехи современной биологии, **5**, 431, 1936.
8. Фердман Д. Л. и Файншмидт О. И.— Наук. зап. Укр. біохім. ін-ту, **5**, 20, 1932.

Л
во
го
и в

П
зиоло
ных с
нальн
ряда
Та
ется и
ных т
мии.
систем
ментов
тах и с
Вв
вой тк
между
В наст

[1] Д
наук в 1
1962, стр
густе 196

Локализация некоторых ферментов во внутриклеточных структурах головного мозга и в электрофоретических белковых фракциях [1]

Последнее время в биологии, в частности в биохимии и физиологии, уделяется большое внимание изучению внутриклеточных структур различных тканей. Прогресс в изучении функциональной биохимии клеток играет все большую роль в развитии ряда биологических наук.

Так как весь комплекс реакций обмена веществ направляется и регулируется ферментами, изучение ферментов с различных точек зрения является одной из важнейших задач биохимии. Координированная деятельность различных ферментных систем не может быть понята без знания распределения ферментов внутри клеток, их локализации в структурных компонентах и связи ферментов с последними.

Ввиду этого очередной задачей в изучении ферментов мозговой ткани является изучение распределения ферментов мозга между субклеточными компонентами ткани головного мозга. В настоящей работе я хочу изложить результаты изучения рас-

[1] Дополненная статья по докладам, сделанным в Венгерской академии наук в 1961 г. («Acta physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae», t. XXI, 1962, стр. 106—111) и на V Международном биохимическом конгрессе в августе 1961 г. в Москве.

пределения некоторых ферментов азотистого и углеводно-фосфорного обмена головного мозга между внутриклеточными его структурами, проведенного в Институте биохимии Академии наук УССР.

Из ферментов азотистого обмена было изучено распределение протеиназы, глютаминазы, дезаминазы аденозина и адениловой кислоты и гуаназы; из ферментов углеводно-фосфорного обмена мы остановили свое внимание на пирофосфатазе, аденозинтрифосфатазе, фосфоглюкомутазе и альдолазе. Была изучена локализация этих ферментов в ядрах, митохондриях, микросомах и в растворимой цитоплазматической фракции ткани головного мозга.

Исследования были произведены над головным мозгом взрослых кроликов. Отдельные внутриклеточные фракции выделялись путем дифференциального центрифугирования по видоизмененному методу Броди и Байн.

Активность всех ферментов рассчитывалась на 1 *мг* белка данной фракции и на все содержание белка в этой фракции. В связи с этим было произведено определение содержания белка во всех внутриклеточных фракциях. Эти определения еще раз показали, что наибольшее количество белка содержится в митохондриях.

Поскольку протеиназа головного мозга была изучена мало, прежде всего было исследовано [5] ее содержание в разных отделах центральной нервной системы крупного рогатого скота и кроликов и найдена наибольшая протеолитическая активность в функционально наиболее сложных отделах, а именно в сером веществе больших полушарий головного мозга и в мозжечке; в белом веществе этих отделов протеолитическая активность значительно ниже; спинной мозг по содержанию протеиназы занимает последнее место.

Исследования распределения протеиназы между клеточными элементами нервной ткани показали [5], что наибольшая удельная протеолитическая активность приходится на фракцию митохондрий; значительно ниже активность в микросомах, где она в три с лишним раза меньше, чем в митохондриях; в ядрах протеиназная активность несколько ниже, чем в микросомах; еще ниже протеиназная активность в растворимой цитоплазматической фракции, где она в 7—8 раз ниже, чем в митохондриях (рис. 27).

Чтобы получить представление об общем содержании фермента в отдельных клеточных фракциях, было определено количество белка в каждой фракции; оказалось, что содержание белка в митохондриальной и в растворимой фракциях является наибольшим; в ядерной фракции содержание белка в 3,5 раза меньше, а в микросомной фракции — в 7 раз меньше, чем в митохондриальной.

Исходя из удельной активности протеиназы в клеточных фракциях и из общего содержания белка, в них вычислили содержание ферментов каждой фракции в процентах суммарной протеиназной активности во всех фракциях. Результаты таких расчетов показали, что около 80% общей протеиназной активности принадлежит фракциям митохондрий; остальная протеиназа распределяется между растворимой фракцией (около 10%), ядерной (4%) и микросомной (около 3%).

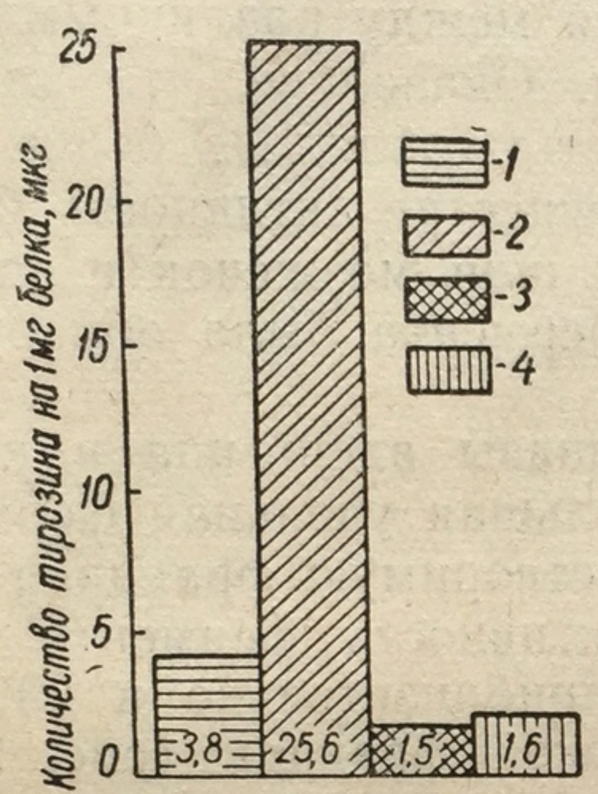


Рис. 27. Активность протеиназы в субклеточных фракциях головного мозга:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

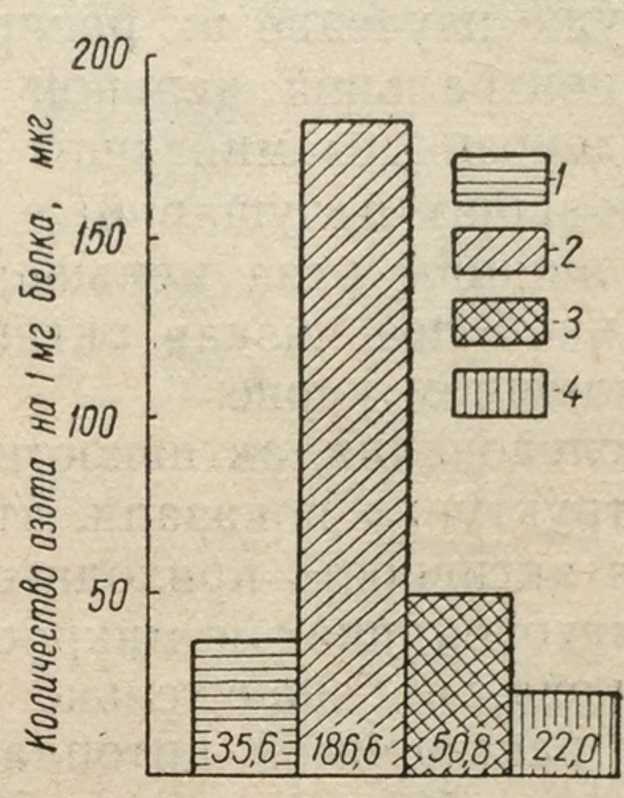


Рис. 28. Активность глютаминазы в клеточных структурах головного мозга:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

Изучение активности глютаминазы было проведено [4] с мозгом крупного рогатого скота и кроликов. Прежде всего мы нашли, что глютаминаза в центральной нервной системе локализована преимущественно в сером веществе больших полушарий (около 60%), т. е. в функционально наиболее сложном и филогенетически наиболее молодом отделе центральной нервной системы. На втором месте стоит мозжечок (35%) и на последнем — белое вещество больших полушарий (около 8%).

Исследования активности глютаминазы в различных внутриклеточных компонентах показали, что наибольшей удельной глютаминазной активностью обладает фракция митохондрий, на втором месте стоят микросомы, еще ниже глютаминазная активность в ядерной и растворимой фракциях (рис. 28).

Определив содержание белка в каждой фракции и исходя из удельной активности фермента каждой фракции, мы вычислили активность глютаминазы в каждой исследуемой фракции в процентах суммарной активности фермента во всех фракциях. Оказалось, что глютаминаза в основном локализована в мито-

хондриальной фракции (около 90%); значительно меньше глютаминазы в растворимой фракции (8%) и в ядрах (3,5%). В микросомах глютаминазы очень мало.

Таким образом, протеиназа и глютаминаза содержатся в основном в митохондриях.

Иную картину обнаружило распределение активности дезаминазы аденозина в отдельных клеточных структурах [7]. Отличие этого фермента от протеиназы и глютаминазы обнаружило уже изучение их распределения между различными отделами центральной нервной системы. Оказалось, что наибольшей аденозиндезаминазной активностью обладает белое вещество больших полушарий; в сером веществе активность была в три с лишним раза меньше; за ним шли мозжечок и спинной мозг; наиболее низкая активность фермента была обнаружена в седалищном нерве.

Исследования активности дезаминазы аденозина в клеточных структурах показали, что наибольшая удельная ферментативная активность приходится на растворимую фракцию; в ядрах, митохондриях и микросомах активность фермента почти одинакова, но значительно ниже (приблизительно в 20 раз), чем в растворимой цитоплазматической фракции (рис. 29).

Таким образом, около 90% общей активности дезаминазы аденозина во всех фракциях приходится на долю растворимой фракции. Этот фермент локализован преимущественно в растворимой цитоплазматической фракции клеток головного мозга.

Таким же образом распределяется активность дезаминазы гуанина между отдельными внутриклеточными компонентами; она также в основном содержится в растворимой цитоплазматической фракции клеток головного мозга.

Изучение дезаминазы адениловой кислоты показало [7] прежде всего, что в головном мозгу дезаминирование адениловой кислоты происходит в основном при участии двух ферментов — дефосфорилирующего адениловую кислоту, т. е. 5-нуклеотидазы, и дезаминирующего аденозин, т. е. дезаминазы аденозина. Фермент 5-нуклеотидаза содержится во всех клеточных структурах; ее активность наиболее высока в микросомах и довольно высока в митохондриях и ядрах. В растворимой цитоплазматической фракции активность 5-нуклеотидазы очень низка (рис. 30).

Под влиянием двух ферментов — 5-нуклеотидазы и дезаминазы аденозина — происходит в основном дезаминирование адениловой кислоты в белом веществе больших полушарий, в мозжечке и спинном мозгу. В сером веществе больших полушарий и в седалищном нерве некоторую роль играет также дезаминаза адениловой кислоты, под влиянием которой часть аденило-

вой кислоты подвергается непосредственному дезаминированию без предварительного дефосфорилирования.

Гуаназа содержится в мозгу в большем количестве, чем в других тканях. Исследования активности гуаназы в функционально различных отделах головного мозга [9] показали наиболее высокую активность в сером веществе больших полушарий, значительно более низкую — в белом веществе больших полушарий и особенно низкую — в мозжечке, где она в два раза

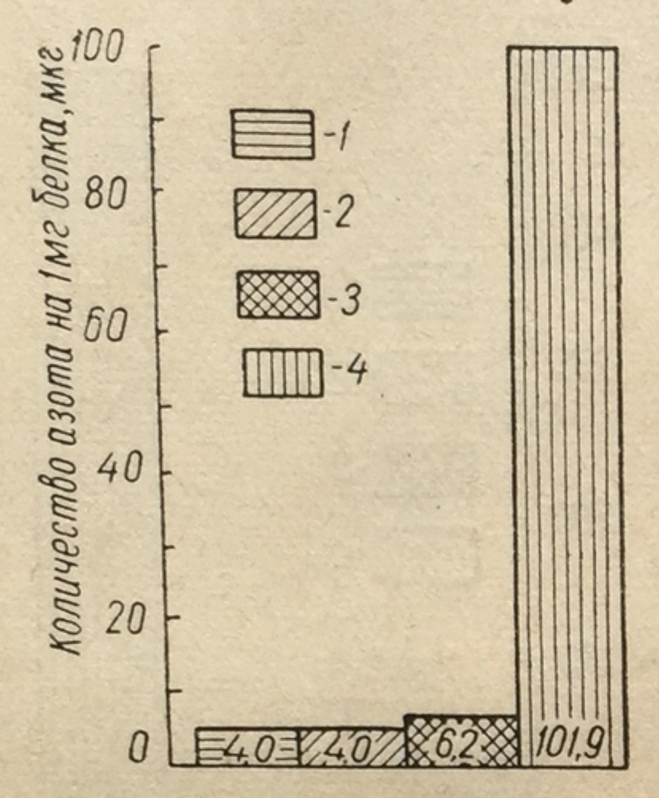


Рис. 29. Активность дезаминазы аденозина в клеточных фракциях головного мозга:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

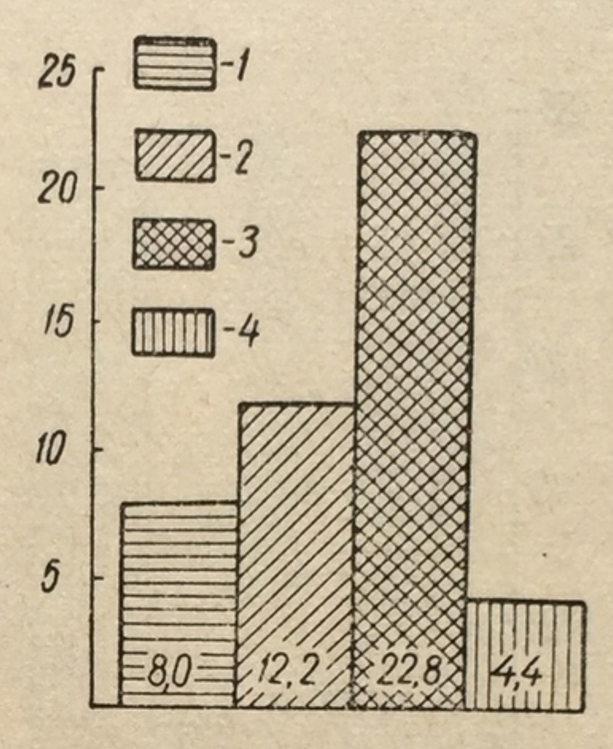


Рис. 30. Активность 5-нуклеотидазы в различных клеточных фракциях головного мозга (в *мкг* Р на 1 *мг* белка):

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

ниже, чем в сером веществе больших полушарий. Таким образом, гуаназа по своему распределению в различных отделах головного мозга отличается от дезаминазы аденозина.

Изучение распределения гуаназы между отдельными внутриклеточными компонентами ткани головного мозга обнаружило наиболее высокую удельную активность гуаназы в растворимой фракции. Ее удельная активность в митохондриях в 10 раз ниже, чем в растворимой фракции, а в микросомах и ядрах — еще более низкая (рис. 31).

В результате определения содержания белка в различных фракциях и учета удельной активности гуаназы в них было выявлено, что около 90% ее содержится в растворимой цитоплазматической фракции; остальная часть распределяется между митохондриями (около 7%), микросомами (около 5%) и ядрами (0,1%).

Пирофосфатаза наиболее активна в сером веществе больших полушарий и в мозжечке; очень низка ее активность в седалищном нерве; средний, продолговатый, спинной мозг и белое вещество больших полушарий по активности пирофосфатазы занимают среднее положение [11].

Для изучения локализации пирофосфатазы во внутриклеточных компонентах нервной ткани получали ядра, митохондрии, микросомы и растворимую цитоплазматическую фракцию отдельно из серого и белого вещества больших полушарий, мозжечка, среднего, продолговатого и спинного мозга и седалищного нерва и определяли активность пирофосфатазы.

Исследования [11, 12] обнаружили наиболее высокую активность пирофосфатазы в растворимой цитоплазматической фрак-

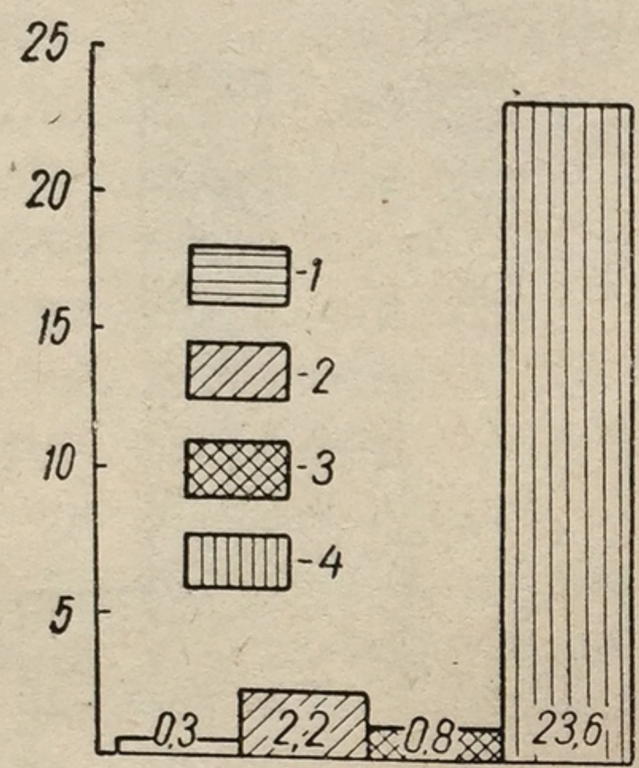


Рис. 31. Активность гуаназы в различных клеточных фракциях головного мозга (в *мкг* N—NH_3 на 1 *мг* белка):

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

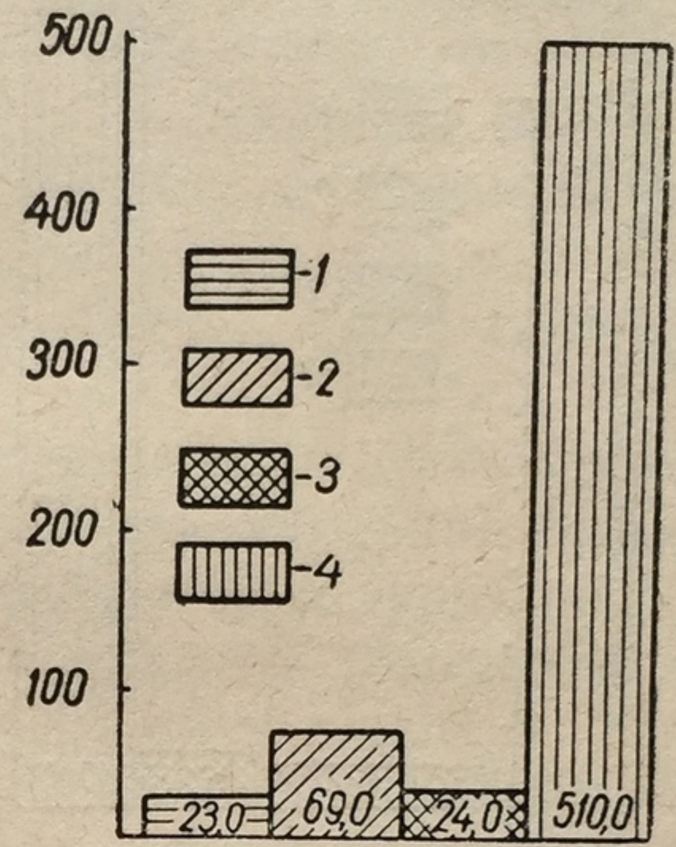


Рис. 32. Активность пирофосфатазы в различных субклеточных элементах ткани головного мозга (в *мкг* P на 1 *мг* белка):

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

ции, выделенной из ткани всех вышеуказанных отделов нервной системы. Активность пирофосфатазы в структурных элементах клеток была значительно ниже, причем в митохондриях она была в два раза выше, чем в ядрах и микросомах (рис. 32).

Если сравнить активность пирофосфатазы во внутриклеточных компонентах, выделенных из разных отделов нервной системы, то оказывается, что она наиболее высока в цитоплазматических фракциях, полученных из больших полушарий головного мозга, мозжечка и среднего мозга, и наименее высока в седалищном нерве; среднее положение занимала цитоплазматическая фракция продолговатого и спинного мозга.

Исходя из удельной активности пирофосфатазы и содержания белка в разных субклеточных компонентах, можно рассчитать, что около 90% пирофосфатазы содержится в растворимой цитоплазматической фракции ткани разных отделов нервной системы. В структурных элементах клеток пирофосфатазы значительно меньше; в митохондриях ее содержится 4—8%, в микросомах — 0,5—1,5% и в ядрах — несколько меньше 0,5%.

Наши [2] первые исследования активности аденозинтрифосфатазы в различных субклеточных компонентах нервной ткани выявили наиболее высокую активность в микросомах (рис. 33), что противоречило данным Эбауд и Чех. Оказалось, что причина этого противоречия заключалась в том, что мы использовали для гомогенизации и центрифугирования растворы сахарозы, содержащие хлористый кальций, ионы которого активируют аденозинтрифосфатазу, особенно микросом.

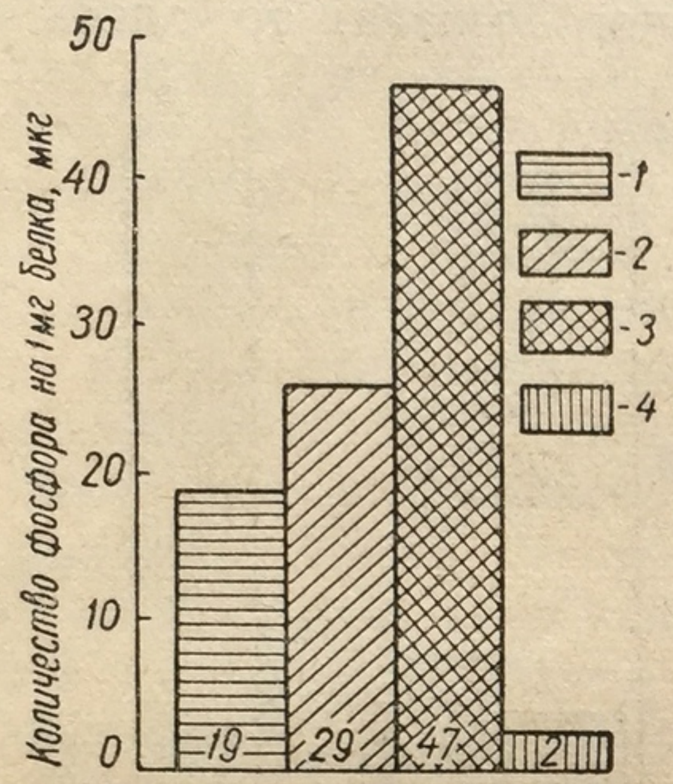


Рис. 33. Активность аденозинтрифосфатазы в различных клеточных фракциях головного мозга в растворах сахарозы, содержащих кальций:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

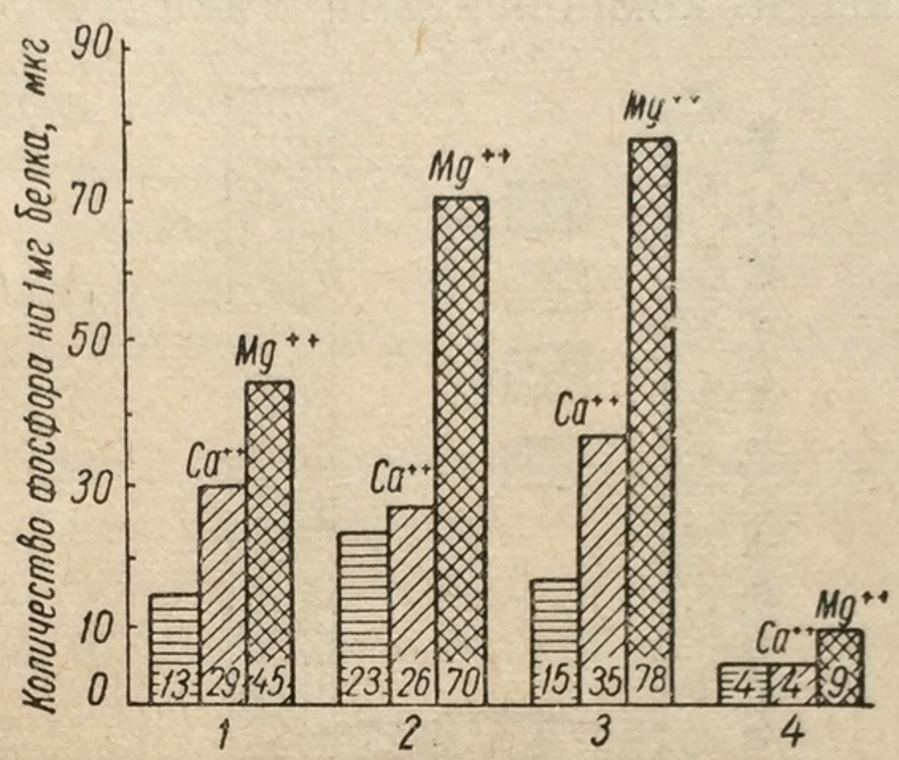


Рис. 34. Активность аденозинтрифосфатазы в клеточных фракциях головного мозга в отсутствии хлористого кальция и активирование аденозинтрифосфатазы ионами кальция и магния:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

В дальнейших опытах были использованы растворы сахарозы, не содержащие кальция. В этом случае наиболее высокая активность фермента была обнаружена в митохондриях; активность в ядрах и микросомах была значительно ниже, а в растворимой цитоплазматической фракции — совсем низкой (рис. 34).

Изучение активирующего влияния ионов кальция и ионов магния на аденозинтрифосфатазу показало, что в различных субклеточных фракциях находится аденозинтрифосфатаза, обнаруживающая различные свойства (рис. 34).

Фосфоглюкомутаза, проявляющая наибольшую активность в сером веществе больших полушарий, а наименьшую — в белом веществе (мозжечок занимает промежуточное положение), также содержится [10] в основном в растворимой цитоплазматической фракции. В этой последней удельная активность фосфоглюкомутазы наиболее высока; в клеточных структурах удельная активность незначительна (рис. 35).

Таким образом, свыше 90% фосфоглюкомутазы содержится в растворимой цитоплазматической фракции и только 10% — в клеточных структурах.

Альдолаза [3] наиболее активна в сером веществе больших полушарий и в мозжечке. В белом веществе больших полушарий и в продолговатом мозгу активность альдолазы значительно ниже.

Что касается распределения альдолазы между внутриклеточными компонентами ткани головного мозга, то здесь мы

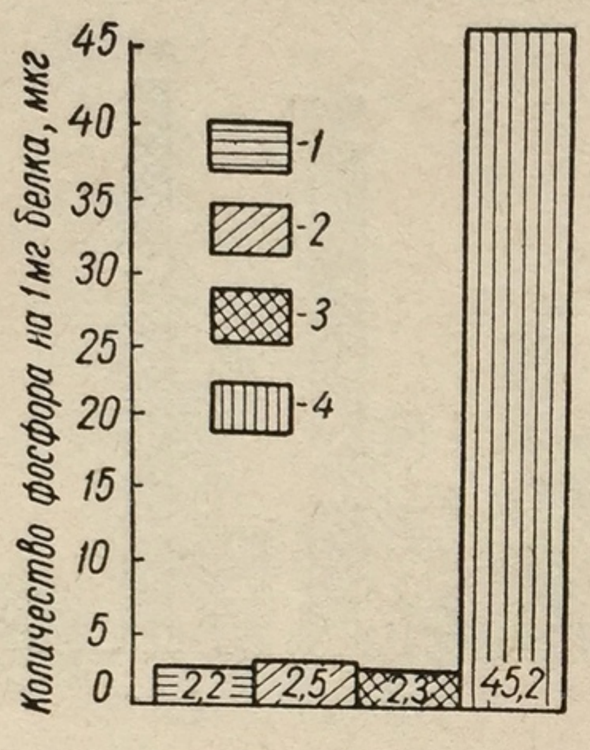


Рис. 35. Активность фосфоглюкомутазы в клеточных фракциях головного мозга:

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

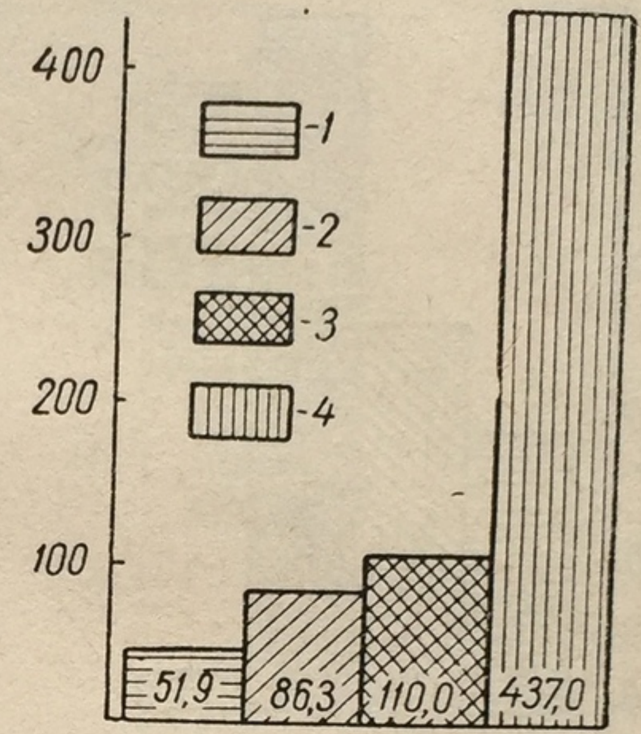


Рис. 36. Активность альдолазы в различных субклеточных компонентах ткани головного мозга (в *мкг* Р на 1 *мг* белка):

1 — ядра; *2* — митохондрии; *3* — микросомы; *4* — растворимая фракция.

имеем такую же картину, как и в случае фосфоглюкомутазы: наибольшая удельная активность альдолазы характерна для растворимой фракции; она значительно ниже в клеточных структурах — (ядрах, микросомах, митохондриях, рис. 36).

Около 80% альдолазы содержится в растворимой цитоплазматической фракции, 13% — в митохондриях, около 3% — в микросомах и около 2% — в ядрах.

Эти исследования показали, таким образом, что различные ферменты неодинаково распределяются внутри клеток ткани головного мозга, неодинаково локализованы во внутриклеточных компонентах: протеиназа, глютаминаза, 5-нуклеотидаза и аденозинтрифосфатаза локализованы в структурных компонентах клетки главным образом в митохондриях (5-нуклеотидазы больше в микросомах); дезаминаза аденозина, гуаназа, пирофосфатаза, равно как гликолитические ферменты, такие, как фосфоглюкомутаза и альдолаза, содержатся в основном в растворимой части цитоплазмы.

После того, как с помощью метода электрофореза на агар-агаре удалось разделить растворимые белки головного мозга

на 12—16 отдельных фракций [6], открылась возможность попытаться выявить локализацию в этих электрофоретических фракциях некоторых из ферментов головного мозга.

Поскольку путем электрофореза можно разделять только белки, находящиеся в растворе, было возможно исследовать отдельные белковые электрофоретические фракции на активность только тех ферментов мозговой ткани, которые либо находятся в растворимой цитоплазматической фракции, либо, если они и связаны со структурными элементами клеток, легко из них извлекаются и переходят в растворимое состояние.

Вследствие этого оказалось возможным изучить [8] распределение в электрофоретических белковых фракциях дезаминаз аденозина и гуанина, альдолазы и фосфоглюкомутазы, которые локализованы в растворимой цитоплазматической фракции, и протеиназы, которую легко извлечь из митохондрий дистиллированной водой.

Были поставлены исследования с головным мозгом крупного рогатого скота. Электрофорез на агар-агаре проводили на двух стеклянных пластинках, которые заливали раствором агара. В желобки на обеих пластинках наливали растворы лиофилизированного белка мозга.

После окончания электрофореза белки узкой пластинки фиксировали уксусной кислотой, высушивали, окрашивали, как обычно, с помощью красителя «амидочерный 10В» и таким образом получали агаровые электрофореграммы растворимых белков головного мозга.

Агаровый блок широкой пластинки после окончания электрофореза разрезали на полоски шириной 1 *см* каждая; всего получали 17 полосок, которые переносили в пробирки. Все пробирки с агаровыми полосками помещали в сухой лед, замораживали и оттаивали два раза, а выделявшуюся при этом жидкость отфильтровывали. В фильтратах определяли концентрацию белка и активность ферментов.

В табл. 10 приведены результаты определения удельной активности протеиназы, дезаминазы аденозина, гуаназы (дезаминазы гуанина), альдолазы и фосфоглюкомутазы во всех вышеуказанных 17 полосках. Как видно из табл. 10, иследуемые ферменты находились в разных полосках: протеиназа и фосфоглюкомутаза локализованы в полосках, расположенных влево от места нанесения, т. е. ближе к катоду; дезаминаза аденозина и альдолаза — в полосках, расположенных вправо от места нанесения, т. е. ближе к аноду; почти на месте нанесения — в 7 и 6 полосках — локализована гуаназа.

Для того, чтобы выяснить, в каких белковых фракциях из числа тех, на которые разделяются белки мозга при электрофорезе, содержится тот или иной фермент, нужно было определить, каким электрофоретическим белковым фракциям соответ-

Таблица 10

Распределение ферментов при электрофорезе в агаровом блоке

Номер полоски	Активность ферментов				
	Протеиназа, *мг* тирозина на 1 *мг* белка	Дезаминаза аденозина, *мг* $N—NH_3$ на 1 *мг* белка	Гуаназа, *мг* $N—NH_3$ на 1 *мг* белка	Альдолаза, *мг* P фосфотриозина на 1 *мг* белка	Фосфоглюкомутаза, *мг* P на 1 *мг* белка
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	100,0	0
4	0	66,6	0	761,1	0
5	0	113,5	8,2	2030,4	0
6	24,1	16,7	23,1	453,7	0
7*	121,6	0	26,9	0	0
8	337,0	0	0	0	0
9	828,0	0	0	0	0
10	1426,0	0	0	0	161,2
11	1583,0	0	0	0	908,8
12	206,0	0	0	0	472,7
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0

* Место нанесения.

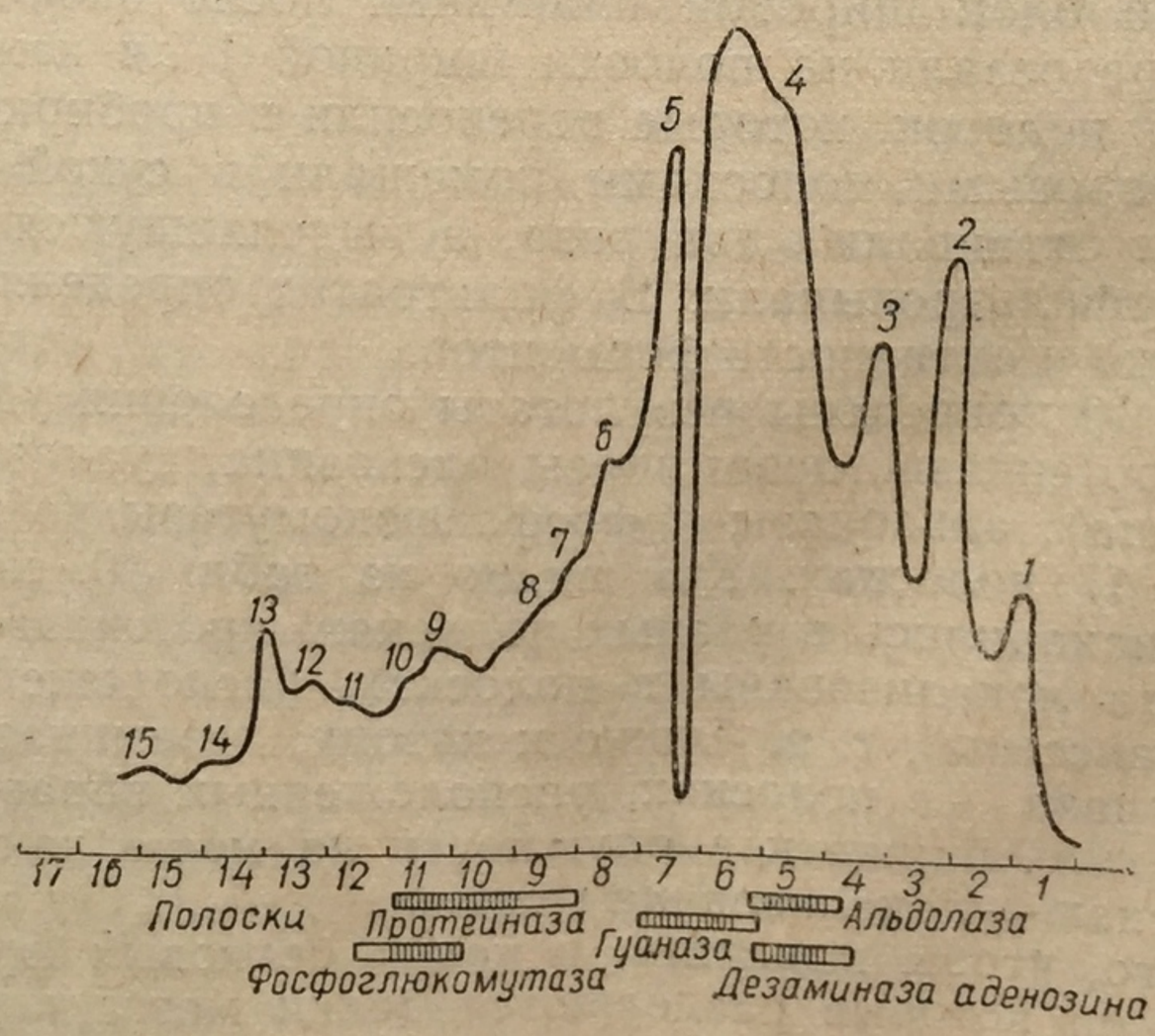


Рис. 37. Локализация ферментов в электрофоретических белковых фракциях.

ствуют те или иные агаровые полоски, в которых были обнаружены интересовавшие нас ферменты. Для этого электрофореграммы, полученные после окраски узких агаровых пластинок, были также разделены на 17 полосок шириной 1 *см* каждая; с этих электрофореграмм с помощью денситометра были получены электрофоретические кривые.

На рис. 37 изображена одна из таких электрофоретических кривых. Там же показаны места локализации отдельных изученных нами ферментов на полосках — соответственно данным табл. 10.

Как видно из рисунка, ферменты альдолаза и дезаминаза аденозина локализованы в основном в четвертой белковой фракции; гуаназа содержится в плохо разделяемых белках, находящихся на месте нанесения раствора белков на агаровую пластинку; протеиназа обнаружена в восьмой, девятой, десятой фракциях; в десятой белковой фракции локализована также наибольшая активность фосфоглюкомутазы, которая обнаружена также в девятой фракции.

Таким образом, из исследованных нами ферментов наибольшей подвижностью в электрофоретическом поле обладают альдолаза и дезаминаза аденозина. Наименьшей электрофоретической подвижностью обладает фосфоглюкомутаза; близко к ней движется протеиназа. Промежуточное положение по электрофоретической подвижности занимает гуаназа.

Таким образом, различные ферменты обладают различной электрофоретической подвижностью и находятся в различных белковых фракциях, получаемых при разделении экстракта белков мозга с помощью электрофореза на агар-агаре.

Литература

1. Palladin A. W.— Acta physiologica, **21**, 105, 1962.
2. Палладин А. В. и Кирсенко О. В.— Биохимия, **26**, 385, 1961.
3. Палладин А. В., Полякова Н. М. и Кирсенко О. В.— Труды V Междунар. биохим. конгр., М., 1961.
4. Палладин А. В., Полякова Н. М. и Малышева М. К.— ДАН, **134**, 1926, 1960.
5. Полякова Н. М., Белик Я. В. и Царюк Л. А.— Укр. біохім. журн., **32**, 623, 1960.
6. Полякова Н. М. и Лишко В. К.— Укр. біохім. журн., **34**, 10, 1962.
7. Полякова Н. М. и Малышева М. К.— Укр. біохім. журн., **33**, 713, 1961.
8. Полякова Н. М. и Малышева М. К.— ДАН СССР, **144**, 1394, 1962.
9. Полякова Н. М., Малышева М. К. и Кучеренко Н. Е.— Питання фізіології, К., 13, 103, 1963.
10. Полякова Н. М. и Унтина Н. А.— Вопросы мед. химии, **7**, 524, 1961.
11. Федоров А. Н.— Укр. біохім. журн., **35**, 521, 1963.
12. Федоров А. Н. и Палладин А. В.— Укр. біохім. журн., **35**, 690, 1963.

Био
голо
и пси

Одно
системы
законом
нальной
стемы, с
Если
психиче
головно
что она
вертыва
мена ве
еще изу
и изуче
связь м
определе
Об з
на то вр

[1] Док
1965 г. в

Биохимия головного мозга и психохимия [1]

Одной из задач исследований в области биохимии нервной системы, пожалуй, даже основной задачей, является выяснение закономерностей обмена веществ, лежащих в основе функциональной деятельности высших отделов центральной нервной системы, с которыми связана психическая деятельность.

Если, с одной стороны, мы не сомневаемся теперь в том, что психическая деятельность тесно связана с высшими отделами головного мозга, а именно — с корой его больших полушарий, что она — результат тех биохимических процессов, которые развертываются в коре, то, с другой стороны, связь процессов обмена веществ в коре с ее функциональной деятельностью пока еще изучена недостаточно, а без этого не может пойти вперед и изучение психохимии, стремящейся установить и выяснить связь между определенными явлениями психической жизни и определенными биохимическими процессами в головном мозгу.

Об этом я говорил уже в 1922 г. [1], излагая имевшиеся на то время данные по изучению химической динамики и функ-

[1] Доклад на I съезде Украинского биохимического общества 11 июня 1965 г. в Черновцах.

циональной биохимии головного мозга, дававшие уже тогда определенные указания на наличие известной связи между химическими процессами в коре и ее функциональной деятельностью, в частности психической. Эти данные были первыми данными в области психохимии, намечавшими направление ее дальнейшего изучения.

Имеющиеся в нашем распоряжении данные о химическом строении разных отделов головного мозга говорят о том, что кора головного мозга богаче всех других его отделов, в том числе и других отделов серого вещества, например подкорковых узлов, белками, что с несомненностью указывает на участие белковых веществ в важнейших процессах, связанных с деятельностью мозговой коры, в частности психических процессах.

Обмен белковых веществ, как показали и наши исследования, и исследования других советских и зарубежных биохимиков, также наиболее интенсивно протекает в коре больших полушарий [2, 3].

Кора очень богата рибонуклеиновой кислотой, которая в ней наиболее интенсивно обменивается [4]. В коре, для которой характерно наиболее высокое содержание гликогена, также наиболее интенсивно протекает обмен углеводов [5, 6].

Скорость обновления фосфолипидов в коре больших полушарий мозга собак выше, чем в других отделах головного мозга. У кроликов, кора больших полушарий которых стоит на значительно более низком уровне функционального развития, такого превалирования интенсивности обмена фосфолипидов в коре не наблюдается [4].

Другим путем проникновения в глубину химических процессов, развертывающихся в разных отделах мозга, является путь изучения ферментов, обусловливающих различные химические процессы в них. Наши исследования показали [7], что функционально наиболее сложный отдел нервной системы — кора — характеризуется наибольшей активностью ферментов углеводно-фосфорного и азотистого обмена (фосфорилазы, гексокиназы, альдолазы, глютаминазы, аденозинтрифосфатазы), а также окислительных ферментов, холинэстеразы, цитохромоксидазы, сукциндегидразы [8].

Итак, для высших отделов нервной системы, а именно коры, которой принадлежит высший тип мозговой деятельности, включающий психическую деятельность, характерны богатство белковыми веществами, нуклеиновыми кислотами, большей интенсивностью процессов обмена белков, нуклеиновых кислот, углеводов и более высокая активность многих ферментов.

Эти данные по биохимии головного мозга приводят к определенным заключениям в области психохимии.

Того же взгляда на особо важную роль белковых веществ в функции коры придерживаются и авторы, пытавшиеся проникнуть в область биохимической динамики головного мозга путем изучения влияния различных факторов, влияющих на деятельность мозга, на процессы обмена белков в нем.

Так, Сула [9] еще в 1913 г., изучая процессы протеолиза или, как он говорил, аминогенеза в головном мозгу при действии, с одной стороны, агентов, повышающих деятельность нервных центров (тепло, фарадизация, стрихнин, кокаин), а с другой — понижающих ее (охлаждение, хлороформ, хлоралгидрат, морфий, эфир), нашел, что всегда при повышении деятельности нервных центров коры повышается и аминогенез, т. е. усиливаются процессы распада белков; наоборот, при понижении деятельности нервных центров процессы аминогенеза всегда уменьшались. Эти данные приводили к заключению, что деятельность центров коры головного мозга связана с процессами обмена белковых веществ.

Городисская [10], изучая процессы протеолиза в зрительных центрах коры больших полушарий кошек, также нашла, что переход зрительных центров коры из состояния относительного покоя в состояние повышенной деятельности сопровождается усилением процессов обмена белков.

Основная задача исследований в области биохимии нервной системы заключается не только в том, чтобы расшифровать биохимические процессы, лежащие в основе различных психических состояний человека, но и научиться ими управлять в случае их нарушения, что станет возможным только тогда, как говорил И. П. Павлов, когда мы полностью познаем химическую сущность этих процессов.

Для этого нужны глубокие биохимические исследования мозга, нужно изучить обмен всех содержащихся в мозговой ткани веществ и их роль в функции головного мозга и выяснить их связь с процессами высшей нервной деятельности, нужно изучить и выяснить возможность целенаправленного воздействия на обмен веществ в головном мозгу.

Поскольку основными функциональными состояниями нервной системы являются процессы возбуждения и торможения, центральной задачей исследований в области биохимии нервной системы является изучение обмена веществ в головном мозгу животных при состояниях возбуждения и торможения высшей нервной деятельности.

В связи с этим мы изучили [11] некоторые стороны обмена веществ головного мозга животных, создавая в эксперименте либо состояние торможения, либо состояние возбуждения высшей нервной деятельности.

Состояние торможения высшей нервной деятельности мы вызывали с помощью различных фармакологических наркоти-

ческих средств. В зависимости от природы наркотика и продолжительности его применения мы получали состояние торможения различной глубины и интенсивности начиная от сна до глубокого наркоза.

Наши данные, явившиеся попыткой осветить биохимическую сторону наркотического сна, наряду с результатами дальнейших исследований ряда других авторов показали, что при торможении нервной деятельности (при наркотическом сне) скорость обновления рибонуклеиновой кислоты, фосфопротеинов и фосфолипидов, а также гликогена снижается, содержание АТФ и гликогена повышается; при более глубоком торможении снижается также скорость обновления белков.

Исследования показали, что во время сна процессы синтеза преобладают над процессами распада, что и обусловливает восстановление работоспособности мозга во время сна, т. е. во время охранительного торможения.

Состояние возбуждения мы вызывали первитином, который находит широкое применение в медицинской практике в качестве стимулятора высшей нервной деятельности, и кардиазолом, являющимся также практически используемым препаратом.

Показано, что эти возбуждающие вещества по-разному влияют на обмен веществ в головном мозге и что этим и обусловливаются различия в физиологическом эффекте при их применении. Так, при первитиновом возбуждении, в отличие от возбуждения, вызванного кардиазолом, в головном мозге идет интенсивный ресинтез АТФ.

Очевидно, с этим и связано то, что первитин стимулирует центральную нервную систему человека, удлиняет период бодрствования, устраняет утомление; кардиазол, возбуждая кору мозга, в отличие от первитина, не повышает ее работоспособности.

Эти биохимические данные были первыми данными, подлинным образом вскрывающими причины различного физиологического эффекта различных возбуждающих средств и уточняющими показания к их применению.

В целом как наши, так и исследования других авторов [22], изучавших обмен веществ при состоянии возбуждения нервной системы, обнаружили, что при возбуждении содержание в мозгу гликогена уменьшается, гликолиз усиливается, повышается обмениваемость нуклеиновых кислот, белков, фосфопротеинов и фосфолипидов.

Эти исследования, имевшие задачей выяснить биохимические основы основных физиологических состояний центральной нервной системы, одновременно (поскольку в них для вызова этих состояний применялись различные фармакологические средства) затрагивали вопросы действия этих веществ на биохимизм мозга, выясняя биохимические основы различного физиологиче-

ского эффекта при их применении. Таким образом, они стоят в связи с решением другой из основных задач нейрохимии, которая заключается в том, чтобы не только расшифровать биохимические процессы, лежащие в основе различных психических состояний человека, но и научиться управлять этими процессами в случае их нарушения и найти для этого пути и фармакологические средства.

Такие задачи стоят не только перед нейрохимией, но и перед психофармакологией, являющейся частью биохимической фармакологии, перед которой также стоит задача расшифровать биохимические процессы, лежащие в основе различных психических состояний человека, и научиться управлять ими с помощью специально подобранных фармакологических средств.

Последнее время большое внимание нейрохимиков и психофармакологов привлекают к себе содержащиеся в нервной ткани моноамины — серотонин и катехоламины, к числу которых относятся адреналин, норадреналин и дофамин.

Катехоламины занимают особое место в нейрогуморальной регуляции и в функциях нервной системы. Их нередко называют гормонами-медиаторами, так как им свойственны обе эти основные регуляторные функции: адреналину — преимущественно гормональная, норадреналину — медиаторная. Что касается дофамина, то этот предшественник норадреналина и адреналина играет, по мнению ряда авторов, также важную роль в деятельности центральной нервной системы.

В настоящее время считают, что серотонин и катехоламины, их обмен тесно связаны с функциональным состоянием нервной системы, что нарушение обмена моноаминов в связи с дефектами ферментов, их образования или распада может играть существенную роль в развитии нервных и психических заболеваний.

Вообще многие тяжелые, довольно распространенные расстройства развития нервной системы и психики обусловлены генными дефектами в биосинтезе определенных ферментов обмена того или иного вещества в нервной системе; в частности, известно, что такие расстройства психики могут быть вызваны дефектами в биосинтезе фермента, обусловливающего обмен в мозгу аминокислоты аланина.

Психиатры считают, что изменения в обмене катехоламинов играют важную роль в патохимической характеристике нарушений двигательных автоматизмов и мышечного тонуса при паркинсонизме, эмоциальной сферы в случаях эффективной патологии, высших форм целенаправленной деятельности и мышления при шизофрении.

Многие психофармакологические средства, которыми пользуются в психиатрии для борьбы с психозами, селективно угнетают действие ферментов, которые участвуют в образовании

или разрушении в организме физиологически активных аминов — моноаминов и ацетилхолина.

Моноамины распадаются в нервной системе под действием фермента моноаминооксидазы, и на их обмен можно влиять, воздействуя на моноаминооксидазу. Психофармакологические или нейротропные средства, влияющие на активность моноаминооксидазы, снижающие ее и таким образом тормозящие распад биогенных моноаминов в головном мозгу, занимают важное место среди современных психофармакологических средств.

Вещества, являющиеся «ингибиторами моноаминооксидазы», относятся к нейротропным средствам антидепрессивного типа действия. Эти антидепрессанты в медицинской практике находят большое применение для лечения депрессивных состояний как вещества, активирующие высшую нервную деятельность, повышающие настроение, усиливающие двигательную активность; они являются антагонистами депремирующего влияния нейроплегических препаратов, например резерпина и др.

Применение таких «ингибиторов» моноаминооксидазы в клинической медицине для лечения ряда психических расстройств представляет собой один из наиболее ярких примеров практического использования достижений биохимии нервной системы и биохимической фармакологии.

Реакции, катализируемые моноаминооксидазой, оказались таким звеном в цепи биохимических превращений моноаминов, активное воздействие на которое при помощи фармакологических препаратов является вполне реальным уже в настоящее время.

Основным представителем «ингибиторов моноаминооксидазы» является ипразид или ипрониазид, который с 1953 г. психиатры стали применять для лечения депрессивных состояний.

Ипразид тормозит моноаминооксидазу и тем самым тормозит распад серотонина и норадреналина и вызывает увеличение их содержания в мозгу; при этом содержание серотонина увеличивается в большей мере, чем норадреналина, а главное — содержание серотонина увеличивается гораздо быстрее, чем норадреналина.

В работах, посвященных выяснению биохимических основ действия ипразида, в основном изучалось его действие на моноаминооксидазу и на обмен серотонина и катехоламинов [12].

По вопросу о действии ипразида на другие стороны обмена веществ в мозгу в литературе имелись лишь немногочисленные отрывочные данные. Между тем этот вопрос нуждается в дальнейшем систематическом изучении, так как объяснить все многообразные эффекты применения ипразида одним его действием на моноаминооксидазу очень трудно или, вернее, невозможно.

В связи с этим мы предприняли систематическое изучение влияния ипразида на процессы азотистого и углеводнофосфорного обмена, на содержание моноаминов и активность моноаминооксидазы в мозгу. Такие исследования могли также помочь выяснению роли в организме серотонина и катехоламинов. Поэтому изучалось также влияние серотонина на некоторые стороны обмена веществ в мозгу, что также изучено еще недостаточно.

Эти исследования были выполнены при участии научных сотрудников лаборатории биохимии нервной системы Института биохимии Академии наук Украинской ССР Е. Е. Гончаровой, Я. Т. Терлецкой, В. И. Кочерги, М. Д. Курского, Е. П. Готовцевой, Л. С. Смерчинской, А. А. Мусялковской, А. Н. Федорова, О. Н. Зрякова и зав. лаборатории биохимической фармакологии проф. С. И. Балуева.

Поставив перед собой задачу выяснить влияние ипразида на азотистый (в том числе белковый) обмен в головном мозгу, мы изучили влияние ипразида на содержание азота аммиака, на содержание и обмениваемость амидной группы глютамина и амидных групп белков и на активность глютаминазы и глютаминсинтетазы, а также моноаминооксидазы в головном мозгу кроликов.

Исследования показали [13], что при введении кроликам под кожу ипразида, вызывавшего увеличение содержания моноаминов (серотонина), в мозгу снижалось содержание глютамина. Это уменьшение содержания глютамина, по-видимому, не обусловливается изменениями в процессах синтеза или использования глютамина, так как в активности ферментов глютаминсинтетазы и глютаминазы не наблюдалось никаких изменений.

Оказалось, далее, что введение глютаминовой кислоты кроликам, которым введен ипразид, обеспечивает сохранение нормального содержания в мозгу глютамина.

Следовательно, при применении в психиатрических клиниках ипразида для лечения депрессивных состояний можно рекомендовать одновременное введение глютаминовой кислоты с целью избежать уменьшения содержания глютамина.

На содержание азота аммиака и азота амидных групп белков ипразид влияния не оказывает.

Для изучения обмениваемости азотистых фракций в головном мозгу мы вводили подопытным кроликам тяжелый изотоп азота в виде меченого хлористого аммония и исследовали интенсивность включения стабильного изотопа азота в эти фракции и нашли, что ипразид, не оказывая влияния на содержание в мозгу аммиака и амидных групп белков, изменяет скорость их обмениваемости.

Особого внимания заслуживает тот факт, что снижение включения тяжелого азота в амидные группы глютамина имеет

место в условиях сниженной концентрации метки в обменном фонде — фракции аммиака и, очевидно, является следствием этого явления. Относительные величины степеней обогащения фракции амидного азота глютамина и фракции аммиака головного мозга нормальных и получивших ипразид животных одинаковы, что указывает на отсутствие влияния ипразида на обмен глютамина.

Под влиянием ипразида, по-видимому, изменяется обмениваемость аммиака в центральной нервной системе; ипразид активирует процесс включения аммиака в белки, о чем свидетельствует повышенная скорость обновления лабильных амидных групп белков головного мозга и снижение концентрации стабильного изотопа азота во фракции аммиака.

Большинство исследователей объясняет действие ипразида на обмен веществ и на функциональное состояние мозга торможением им моноаминооксидазы и повышением в связи с этим содержания серотонина. Чтобы проверить, действительно ли изменения в азотистом обмене мозга объясняются действием на него повышенного содержания серотонина, мы провели исследования с введением кроликам различных доз серотонина; серотонин вводили интрацистернально, поскольку имеются данные о непроницаемости гематоэнцефалического барьера для серотонина.

Эти исследования не обнаружили каких-либо изменений в азотистом обмене мозга, хотя на поведение животных серотонин оказывал влияние.

Можно было предположить, что отсутствие изменений в азотистом обмене при введении серотонина является результатом быстрого разрушения введенного серотонина моноаминооксидазой. Поэтому в другой серии опытов мы затормаживали действие моноаминооксидазы ипразидом, а затем уже вводили серотонин; и в этом случае серотонин не вызывал каких-либо специфических изменений в азотистом обмене.

По литературным данным, при торможении моноаминооксидазы у кроликов повышается содержание и серотонина, и норадреналина; у кошек и собак повышается только содержание серотонина, а содержание норадреналина остается неизменным.

В связи с этим мы поставили опыты на кошках и у них после введения серотонина изменений в азотистом обмене мозга не нашли.

Поэтому, если согласиться с тем, что влияние ипразида зависит от изменений в содержании моноаминов в результате торможения моноаминооксидазы, то приходится сделать вывод, что дело сводится к повышению содержания норадреналина, а не серотонина.

Как мы уже говорили выше, повышение уровня биоактивных аминов под влиянием ипразида происходит не одинаково для

всех моноаминов: содержание серотонина повышается в большей степени, чем содержание катахоламинов и, главное, наступает гораздо быстрее, что объясняется разницей в скорости их синтеза: серотонин синтезируется гораздо быстрее, чем норадреналин. Считают [14], что возникающие у животных при многократном введении ипразида признаки возбуждения зависят от накопления норадреналина, а не серотонина. В наших опытах на кроликах явления возбуждения наступали не сразу, а только при значительном повышении норадреналина.

Таким образом, все эти исследования говорят о том, что влияние ипразида на азотистый обмен нельзя объяснить только повышением уровня серотонина в головном мозгу; возможно, что действие ипразида на азотистый обмен мозга является результатом влияния на него самого ипразида или продуктов его обмена.

Далее, мы провели изучение влияния серотонина на обновление белков головного мозга и нашли [15], что в результате интрацистернального введения серотонина кроликам интенсивность включения меченого метионина в суммарные белки мозга и в белки отдельных клеточных компонентов ткани мозга снижается.

При повышении содержания эндогенного серотонина в мозгу в результате введения ипразида интенсивность обновления как суммарных белков, так и белков отдельных клеточных фракций ткани головного мозга также снижается. При совместном введении ипразида и серотонина это снижение оказывается еще более значительным. Таким образом, можно предположить, что действие ипразида на обновляемость белков мозга, по-видимому, является результатом вызванного им повышения содержания серотонина в мозгу; правда, под влиянием ипразида повышается также содержание норадреналина, однако в значительно меньшей степени.

Так как содержание серотонина неодинаково в различных отделах центральной нервной системы, было интересно выяснить влияние ипразида на скорость обновления белков в различных отделах головного мозга [16]. В этих опытах определялась скорость внедрения в белки мозга радиолизина, меченного C^{14}. Исследования показали, что под влиянием ипразида, введенного за 17 *час* до исследования, интенсивность включения меченого лизина в белки различных отделов мозга всюду снижается, причем максимальное снижение обновляемости белков выявлено в варолиевом мосту и в четверохолмии.

Оказалось также, что под влиянием ипразида избирательно повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для меченого лизина.

Поскольку одним из основных энергетических ресурсов для работы мозга является глюкоза, которую мозговые клетки по-

лучают в основном из крови, и в мозгу нет запасов гликогена, интересно было выявить, как влияет ипразид или вызванное им накопление моноаминов в головном мозгу на процессы углеводного обмена.

Исследования показали [17], что при однократном введении ипразида содержание гликогена в мозгу кроликов резко повышается (в среднем в 2,5, а то и больше раз).

Несколько повышалось также содержание глюкозы. Более ясным увеличение содержания глюкозы было при многократном введении (в течение 4-х дней) ипразида; в этом случае содержание гликогена в мозгу также увеличивалось более сильно. Активность гексокиназы при этом несколько снижается.

Так как в мозгу кроликов под влиянием ипразида повышается содержание и серотонина, и норадреналина, эффект которого мог сказываться особенно в опытах с многократным введением ипразида, мы поставили аналогичные опыты на кошках, в мозгу которых под влиянием ипразида повышается в основном только содержание серотонина. Эти опыты показали незначительное увеличение содержания гликогена в мозгу и небольшое увеличение содержания глюкозы. Следовательно, увеличение содержания гликогена в мозгу кроликов нельзя отнести за счет повышения концентрации только серотонина, тем более, что введение кроликам одного серотонина (интрацистернально) не вызывало увеличения содержания гликогена.

Изучая [18] влияние ипразида на содержание свободных нуклеотидов в мозгу, мы нашли, что у кроликов ипразид почти не изменяет содержания в мозгу АТФ и АДФ, у кошек — повышает содержание АТФ, АДФ и ГТФ, у собак — незначительно снижает уровень АТФ, АДФ и ГТФ. Серотонин, введенный кроликам интрацистернально, повышает содержание в мозгу свободных нуклеотидов.

И на другие стороны обмена ипразид влияет неодинаково у разных животных: у собак и у кошек, в отличие от кроликов, значительного повышения содержания гликогена в мозгу не наблюдается, не изменяется активность гексокиназы и содержание глюкозы.

Так как полученные нами данные о влиянии ипразида на процессы азотистого и углеводного обмена еще не дают возможности понять полностью механизм его действия на биохимизм и функциональное состояние головного мозга, в частности на значение его действия на моноаминооксидазу и на обмен моноаминов, мы изучили влияние на те же биохимические процессы в мозгу еще другого антидепрессанта, а именно трансамина, который также является ингибитором моноаминооксидазы, но не является производным гидразина [19].

И ипразид, и трансамин тормозят аминооксидазу, снижая ее активность; в митохондриях, по нашим данным, под влиянием

ипразида активность аминооксидазы снижается на 80%, а под влиянием трансамина — на 70%.

Оба ингибитора аминооксидазы повышают содержание серотонина в мозгу собак: ипразид — на 70%, трансамин — на 90%. Содержание норадреналина повышалось только под влиянием трансамина.

Сравнение действия ипразида и трансамина на обмен веществ в мозгу показало, что они влияют на них у собак и у кроликов неодинаково, а иногда прямо противоположно: содержание гликогена в мозгу под влиянием ипразида повышается, под влиянием трансамина — снижается; содержание глютамина под влиянием ипразида снижается, а под влиянием трансамина остается без изменения.

Под влиянием ипразида содержание азота амидной группы глютамина уменьшается, а азот лабильных амидных групп белков мозга не изменяется.

Трансамин также не изменяет содержания лабильных амидных групп белков мозга, равно как и содержание амидных групп глютамина. Он, подобно ипразиду, снижает содержание глютамина в мозгу кроликов.

Содержание аммиака в головном мозгу собак под влиянием ипразида увеличивается в среднем на 30%, а под влиянием трансамина не меняется.

Содержание гликогена в мозгу под влиянием трансамина уменьшается, а не увеличивается, как под влиянием ипразида; поэтому напрашивается вывод, что повышение содержания гликогена в мозгу под влиянием ипразида является результатом непосредственного влияния на углеводный обмен самого ипразида или продуктов его обмена, а не торможения моноаминооксидазы.

Оба ингибитора моноаминооксидазы — ипразид и трансамин — оказывают неодинаковое влияние на функциональное состояние центральной нервной системы.

Под влиянием ипразида у собак в большинстве случаев наблюдается состояние двигательного беспокойства и агрессивности, повышение возбудимости подкорковых образований головного мозга, некоторое увеличение его биоэлектрической активности.

Трансамин вызывает состояние страха и беспокойства, нарушение ходьбы, активацию биопотенциалов мозга, ускорение дыхания.

Таким образом, эти психотропные средства — ипразид и трансамин, оба являющиеся ингибиторами моноаминооксидазы, оказывают неодинаковое влияние на азотистый и углеводный обмен в мозгу и на функциональное состояние. Следует думать, что механизм их действия неодинаков и их влияние на обмен веществ в головном мозгу нельзя свести только на торможение

моноаминооксидазы и через нее — на содержание серотонина и катехоламинов. В силу этого нельзя думать, что ипразид и трансамин можно применять в равной степени при различных видах депрессии.

Эти исследования пока еще не вскрывают механизма их антидепрессивного действия, равно как и роли серотонина и норадреналина в головном мозге и их влияния на специфические стороны обмена веществ в нем и на высшую нервную деятельность, в том числе и на психическую деятельность.

Необходимы дальнейшие нейрохимические и психофармакологические исследования с целью найти то общее биохимическое звено, от которого зависит антидепрессивное действие обоих этих нейротропных средств.

Большие надежды в психохимии и психофармакологии в деле изучения патогенеза психических заболеваний появились после открытия большой группы химических веществ, способных при их введении вызывать различные симптомы психических расстройств. Эти соединения получили название психотомиметических веществ. С появлением их появилась надежда осуществить давнюю идею создания на животных моделей психозов человека. Эту надежду вселило у исследователей появление таких психотомиметических препаратов, как диэтиламид лизергиновой кислоты, псилоцибин, буфотенин и др.

Однако при тщательном изучении нарушений психики, вызываемых психотомиметическими веществами, оказалось, что они способны воспроизводить лишь отдельные симптомы или элементарные симптомокомплексы весьма неопределенного характера, имеющие отдаленное сходство с психическими нарушениями, возникающими при том или другом психическом заболевании.

Что же касается основной группы психических болезней, таких, как шизофрения или маниакально-депрессивный психоз, то ни одно из известных психотомиметических веществ не способно вызвать психических расстройств, воспроизводящих картину этих заболеваний. Поэтому через некоторое время стало ясно, что приписываемая этим соединениям роль в изучении патогенеза психозов оказалась сильно преувеличенной.

Однако такие вещества еще не полностью использованы для исследований в области нейрохимии и психофармакологии; дальнейшее изучение их влияния на биохимию центральной нервной системы и на функциональное состояние животных, несомненно, сможет еще во многом помочь и нейрохимии, и психофармакологии, и психохимии. Поэтому такие исследования должны быть продолжены и углублены.

Одной из самых важных функций высших отделов головного мозга, проявлением высшей нервной деятельности является хра-

нение и воспоминание информации, накопленной в прошлом. Когда эта деятельность происходит осознанно, мы называем ее памятью.

Человек не мог бы существовать, не имея памяти. Ведь поступки, характеризующие человека, его поведение, определяются памятью, прошлым опытом.

Однако вопрос о том, что представляет собой память в ее материальном выражении, какова материя памяти, остается до последнего времени открытым.

Слово «память» объединяет три отдельных понятия. Первое — запоминание; это процесс перехода системы (части мозга) от одного состояния к другому. Второе — это устойчивость нового состояния системы, иначе говоря, след запоминания. Третье — то, что мы обычно называем воспоминанием, это использование следа запоминания.

Следы запоминания могут быть вызваны различными видами изменений: физическое изменение самих нервных клеток, изменение сложной сети нервных волокон и синапсов, которые соединяют клетки между собой, и, наконец, субклеточные химические изменения внутри клеток.

В начале этого столетия наиболее распространенным было представление о том, что при запоминании происходят механические изменения формы и размеров нервных клеток. Открытие Бергером в 1920 г. электрической активности мозга привело к созданию электрической теории запоминания.

Смертельный удар этой теории нанесли эксперименты Лешли в 1940 г., которые показали, что механизм запоминания основан на тонких химических изменениях компонентов нервной клетки. Эти изменения должны удовлетворять двум требованиям: компоненты клетки должны быть исключительно устойчивыми и их структура должна быть такой, чтобы она позволяла образовывать очень большое количество перестановок.

Только три компонента клетки удовлетворяют этим требованиям: две нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и белок. ДНК — это молекула, которая несет на себе генетический код; молекула РНК образуется на матрице ДНК, а затем в свою очередь служит матрицей для синтеза белка. Поскольку запоминания, приобретенные на протяжении жизни, не передаются последующим поколениям, следы запоминания не могут образовываться за счет непрерывного изменения внутриклеточных ДНК. Значит, нервные клетки хранят следы воспоминания посредством изменения структуры их РНК — белкового комплекса.

Эту гипотезу подтверждают исследования Дингмена и Спорна и др. Более убедительны с биохимической точки зрения исследования Гидена, который обнаружил, что в нервных клетках содержится поразительно большое количество РНК — в 10

с лишним раз больше, чем в глиальных клетках; РНК нервных клеток отличается по составу от глиальной РНК. Процессы синтеза и распада РНК в нервных клетках протекают с большой скоростью.

В силу этого он высказал предположение, что сохранение следов запоминания зависит каким-то образом от РНК.

Ничего невероятного в гипотезе Гидена с биохимической точки зрения нет. Все, что необходимо в данном случае,— это присутствие внутри клетки молекул РНК плюс синтезируемый с ее участием белок, которые должны реагировать на сигналы, поступающие в клетку.

О том, что РНК играет определенную и, по-видимому, важную роль в деятельности высших отделов нервной системы, мы уже говорили: по нашим и другим данным, из всех отделов центральной нервной системы именно кора больших полушарий, т. е. наиболее высоко организованная часть центральной нервной системы, имеет самое высокое содержание РНК.

О том, что белки играют важную специфическую роль, связанную с высшей нервной деятельностью, ни у кого нет сомнения.

В связи с большим содержанием РНК в нервных клетках Гиден и высказал гипотезу, согласно которой механизм «запоминания» основан на изменении структуры и нуклеотидного состава РНК с последующим образованием специфических белков.

Гиден [20] провел исследования нуклеотидного состава РНК в ядрах и цитоплазме клеток Дейтерса тренированных крыс, приученных сохранять равновесие на тонком металлическом стержне, и контрольных и нашел, что в то время, как РНК цитоплазмы у тренированных крыс не обнаруживала никаких изменений по сравнению с РНК цитоплазмы контрольных, ядерная РНК тренированных крыс, наоборот, была богаче аденином, но беднее урацилом; коэффициент А/У изменялся с 1,06 до 1,35; в то же время у тренированных крыс значительно увеличивалось общее содержание РНК в клетках. Таким образом, оказалось, что нейроны обученных крыс были биохимически не идентичны таковым контрольных крыс: обучение крыс сопровождалось синтезом специфических фракций РНК с определенным соотношением нуклеотидов.

В другой работе Гиден [21] изучал изменения в содержании РНК и ее нуклеотидного состава у тренированных крыс по сравнению с контрольными в клетках Дейтерса и в глиальных клетках, непосредственно к ним примыкающих, и нашел, что в глиальных клетках, как и в нейронах, у тренированных крыс увеличивалось общее содержание аденина, уменьшалось содержание цитозина. Коэффициент А/У увеличивался с 1,32 до 1,52.

Интересно, что в нервных клетках ретикулярной формации,

не участвующих в процессе обучения, не наблюдалось изменений нуклеотидного состава РНК.

Эти опыты Гидена подтверждают специфичность изменений РНК клеток, связанных с обучением животных. То, что глиальные клетки реагируют так же, как и нейроны, не вызывает удивления: ведь эти два типа клеток составляют одну функциональную единицу.

Гиден предполагает, что глиальная РНК является субстратом для кратковременной «памяти», так как разветвленные мембраны глии хорошо приспособлены для быстро протекающих процессов. Наоборот, РНК нейронов может служить хранилищем информации.

Работы других авторов подтверждают мнение о важности РНК в хранении информации.

В пользу мнения о том, что именно РНК является молекулой, кодирующей память, говорят опыты, проведенные недавно в СССР В. Тонгуром. Он нашел, что если обученным мышам вводить в мозг рибонуклеазу — фермент, разрушающий РНК, то мыши забывают то, чему их обучали. Результаты этих опытов можно толковать таким образом: при обучении у мышей в мозгу синтезировалась какая-то новая РНК, разрушение которой рибонуклеазой приводило к потере памяти.

Конечно, в этом вопросе многое еще неясно, например: каким кодом кодируется память в РНК, каким путем получаемые животными нервные импульсы преобразуются в биохимические реакции, обеспечивающие синтез специфической для кодирования памяти РНК, каков механизм воспоминания, какую роль играют белки? Для решения всех этих вопросов нужны дальнейшие систематические исследования.

Однако биохимия, особенно в области изучения процессов, происходящих на молекулярном уровне, идет вперед исключительно быстрыми шагами; поэтому не будет ничего невероятного, если мы выскажем надежду на то, что проблема выяснения механизма различных проявлений психической жизни, проблема овладения процессами высшей нервной деятельности, в том числе и проблема памяти, будут решены в ближайшем будущем. Нужна только упорная целенаправленная работа с твердой верой в успех.

Литература

1. А. В. Палладин.— Наука на Украине, Харьков, **4**, 69, 1922.
2. А. В. Палладин, Н. Вертаймер.— ДАН СССР, **102**, 309, 1955.
3. M. Gaitonde a. D. Richter.— Proc. Roy. Soc., **145**, 33, 1956.
4. Е. М. Крепс, А. А. Смирнов, Д. А. Четвериков.— В кн.: Биохимия нервной системы, стр. 125, К., 1954.
5. М. И. Прохорова.— В кн.: Биохимия нервной системы, стр. 37, К., 1954.

6. Э. Б. Сквирская.— Укр. біохім. журн., **12**, 3, 1938.
7. А. В. Палладин.— Укр. біохім. журн., **31**, 765, 1959.
8. Е. М. Крепс и др.— Журн. высш. нервн. деят., **2**, 46, 1952.
9. A. Soula. Compt. rend. Soc. biol., **156**, 723, 1913; Journ. de physiol. et pathol., **15**, 267, 1913.
10. Г. Я. Городисская.— Наукові записки Укр. біохім. ін-ту, **1**, 105, 1926.
11. А. В. Палладин.— Укр. біохім. журн., **34**, 621, 1962.
12. R. Tissot.— Encephale, **50**, 106, 205, 1961.—I-er Symp. de Bel-Air: Monoamines et système nerveux central, Paris, 1962.
13. Я. Т. Терлецкая.— Укр. біохім. журн., **35**, 542, 1963; Я. Т. Терлецкая, А. В. Палладин, Е. В. Писаревич.— Укр. біохім. журн., **35**, 737, 1963.
14. B. Brodee, S. Spector, P. Shore.— Ann. Acad. Sci., **80**, 609, 1959.
15. Л. С. Смерчинская, В. Т. Авдеев.— Укр. біохім. журн., **36**, 836, 1964.
16. Я. В. Белик, Л. С. Смерчинская и др.— Тезисы докладов на I Укр. биохим. съезде, стр. 15, Черновцы, 1965.
17. Е. Е. Гончарова, А. А. Мусялковская.— Укр. біохім. журн., **36**, 829, 1964.
18. М. Д. Курский, О. М. Зряков.— Укр. біохім. журн., **36**, 679, 1964.
19. Е. Е. Гончарова, А. Н. Федоров, Е. П. Готовцева, В. И. Кочерга, А. А. Мусялковская.— Тезисы докл. на I Укр. биохим. съезде, стр. 82, Черновцы, 1965.
20. H. Hydèn.— Proc. Nat. Acad. Sci., **48**, 1366, 1962.
21. H. Hydèn.— Proc. Nat. Acad. Sci., **49**, 618, 1963.
22. Г. Е. Владимиров.— Функциональная биохимия мозга, М., 1954.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 5

Обмен веществ в головном мозге при различных функциональных состояниях 7

Итоги и задачи исследований в области биохимии нервной системы 41

Биохимия головного мозга 59

Биохимическая характеристика функционально различных отделов нервной системы 87

Радиоактивные изотопы в биохимии нервной системы . . 103

Белки нервной системы, их обмен и роль в нервной деятельности 123

Обмен веществ в головном мозге при зимней спячке . . 149

Локализация некоторых ферментов во внутриклеточных структурах головного мозга и в электрофоретических белковых фракциях 157

Биохимия головного мозга и психохимия 169

АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ ПАЛЛАДИН
Вопросы биохимии нервной системы

Печатается по постановлению ученого совета Института биохимии АН УССР

Редакторы А. С. Кузнецова, Т. И. Матяшевская
Художественный редактор В. П. Кузь
Оформление художника К. К. Калугина
Технический редактор М. А. Рекес
Корректор Г. И. Прокопенко

БФ 05355. Зак. № 172. Изд. № 348. Тираж 2700. Формат бумаги 60×90 1/16. Печ. физ. листов 11,75+1 вкл. Условн. печ. листов 11,875. Учетно-изд. листов 11,64. Подписано к печати 18.VIII 1965 г. Цена 78 коп. Б. з. № 6—1965, поз. 3. КРИ, в. 4 (129)—65 г., поз. № 11.

Издательство «Наукова думка», Киев, Репина, 3.

Киевская книжная типография № 5 Государственного комитета Совета Министров УССР по печати, Киев, Репина, 4.

78 коп.

ЕНТИКЛОПЕДИЯ

КУЕВСКОЙ КНИЖНОЙ ТИПОГРАФИИ № 6

А.В. ПАЛЛАДИН